

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1977 - N° 10

**LES COMPLICATIONS
VASCULAIRES MAJEURES
DU SYNDROME D'EHRLERS-DANLOS
(A propos d'un cas)**

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 7 Janvier 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Marie-Claude MARION née ROBERT

le 18 Janvier 1948

à SAINT-ETIENNE (Loire)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1977 - N°

**LES COMPLICATIONS
VASCULAIRES MAJEURES
DU SYNDROME D'EHRLERS-DANLOS**

(A propos d'un cas)



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 7 Janvier 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Marie-Claude MARION née ROBERT

le 18 Janvier 1948

à SAINT-ETIENNE (Loire)



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président de l'Université	:	Monsieur le Professeur D. GERMAIN
Premier Vice-Président	:	Monsieur le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice-Président	:	Monsieur P. PONCET, Maître Assistant
Troisième Vice-Président	:	Monsieur H. BONNET, Etudiant
Secrétaire Général	:	Monsieur J. RAMBAUD, Administrateur Civil

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

Médecine	-	GRANGE-BLANCHE	-	Directeur	:	Monsieur le Professeur B. SALLE
		ALEXIS-CARREL	-	Directeur	:	Monsieur le Professeur C. GIROD
		SUD-OUEST	-	Directeur	:	Monsieur le Professeur J.M. ROBERT
		LYON-NORD	-	Directeur	:	Monsieur le Professeur J.P. GARIN

Biologie Humaine : Monsieur le Professeur J.C. CZYBA

Techniques de Réadaptation : Monsieur A. MORGON, Maître de Conférences Agrégé

Sciences Pharmaceutiques : Monsieur le Professeur L. ODDOUX

Sciences Odontologiques : Monsieur le Docteur R. VINCENT

Institut Régional d'Education Physique et Sportive : Monsieur A. MILLON,
Professeur D'E.P.S.

Mathématiques : Monsieur le Professeur H. BUCHWALTER

Physique : Monsieur le Professeur R. UZAN

Chimie et Biochimie : Monsieur le Professeur J. HUET

Sciences de la Nature : Monsieur le Professeur J. BRUN

Sciences Physiologiques : Monsieur R. FONTANGES, Maître de Conférences Agrégé

Observatoire de Lyon : Monsieur M. MONNET, Astronome Adjoint

Physique Nucléaire : Monsieur le Professeur GUSAKOW

Mécanique : Monsieur le Professeur J. MATHIEU

Institut Universitaire de Technologie n° 1 : Monsieur le Professeur B. POUVET

Institut Universitaire de Technologie n° 2 : Monsieur J. GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

A MES VALENTS.

C'est à vous seuls que je voue mon
affection.

Qu'ils trouvent dans ce travail un faible témoi-
gnage de ma reconnaissance et de mon affection.

A JACQUES.

Donne-moi la satisfaction de te savoir en
bonne santé et en pleine possession de ta santé.

A MES FRÈRES ET MA MEILLE-
SŒUR.

J'ai toujours trouvé auprès d'eux un accueil et
une attention.

Avec toute mon affection.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : Monsieur le Professeur J. THIVOLET

Assesseurs : Monsieur le Professeur J. DESCOTES

Monsieur le Professeur Agrégé H. PERROT

Monsieur le Professeur Agrégé H. VIGNON

Monsieur le Professeur Agrégé J. DUVERNE

A TOUS MES AMIS.

A MES PARENTS,

*C'est à leurs sacrifices que je dois d'être ici
aujourd'hui.*

*Qu'ils trouvent dans ce travail un faible témoi-
gnage de ma reconnaissance et de mon affection.*

A JACQUES,

*Son aide à la réalisation de ce travail me fut
précieuse et prouve l'amour qui nous unit.*

A MON FRERE ET MA BELLE-SOEUR,

*J'ai toujours trouvé auprès d'eux réconfort et
sécurité.*

Avec toute mon affection.

A MES BEAUX-PARENTS.

A TOUS LES MIENS.

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. THIVOLET

*Il nous fait le grand honneur d'accepter la
présidence de ce jury. Ses conseils éclairés
nous ont été très précieux.*

*Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre
profond respect.*

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur J. DESCÔTES

Nous le remercions de l'excellent accueil qu'il nous a réservé.

Nous le prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé H. PERROT

Il a bien voulu accepter de siéger dans ce jury.
Qu'il en soit remercié et qu'il trouve ici
l'expression de notre gratitude.

A notre Maître, Monsieur le Professeur Agrégé H. VIGNON

Nous sommes heureuse de compter parmi ses élèves.
Il nous a confié le sujet de ce travail et a bien
voulu nous guider dans sa réalisation.
Nous avons toujours admiré ses connaissances et
ses qualités humaines.
Qu'il soit assuré de notre respectueux dévouement.

Monsieur le Professeur Agrégé J. DUVERNE

Il nous a accueillie avec gentillesse. Nous le
remercions d'accepter de juger ce travail.
Nous le prions de bien vouloir trouver ici le
témoignage de notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. CUILLERET

Nous apprécions beaucoup de travailler dans son service, qu'il dirige avec grand talent.

A Madame le Docteur R. GOUNOT

Elle a guidé nos premiers pas en anesthésie.
Son dynamisme et sa conscience professionnelle
sont pour nous un modèle.
Qu'elle soit assurée de notre gratitude.

A Madame le Docteur D. BONAMOUR

Nous avons toujours apprécié son savoir.
Avec toute notre sympathie.

A TOUS LES MEMBRES DU DEPARTEMENT D'ANESTHESIE REANIMATION
DE L'HOPITAL BELLEVUE DE St ETIENNE.

C'est avec grand plaisir que nous les avons retrouvés.

- P L A N -

INTRODUCTION

CHAPITRE I : HISTORIQUE

CHAPITRE II : LE SYNDROME D'EHLERS-DANLOS

A - CLINIQUE

1°) Définition

2°) Fréquence

3°) Les signes cardinaux

a) *L'hyperélasticité cutanée*

b) *La fragilité cutanée*

c) *L'hyperlaxité articulaire*

d) *La fragilité vasculaire*

4°) Les manifestations oculaires

5°) Les manifestations accessoires

6°) Les complications

a) *Gastro-intestinales*

b) *Pulmonaires*

c) *Cardio-vasculaires*

d) *Obstétricales et gynécologiques*

e) *Ostéo-articulaires*

7°) Les associations.

a) *Malformations diverses associées*

b) *Maladies héréditaires associées*

c) *Troubles endocriniens associés*

B - LES EXAMENS BIOLOGIQUES

C - HISTOLOGIE

D - FORMES CLINIQUES

- 1°) Type gravis
- 2°) Type mitis
- 3°) Type bénin hypermobile
- 4°) Type artériel
- 5°) Type lié au sexe
- 6°) Type oculaire
- 7°) Type "Arthrochhalasis multiplex congenita"

E - GENETIQUE

F - PATHOGENIE

G - PRONOSTIC - PROBLEMES THERAPEUTIQUES

CHAPITRE III : PRESENTATION DE L'OBSERVATION

CHAPITRE IV : LES COMPLICATIONS VASCULAIRES MAJEURES

A - LE TYPE ARTERIEL DU SYNDROME D'EHLERS-DANLOS

- 1°) Signes cliniques
- 2°) Génétique
- 3°) Pathogénie - Etude histologique

B - LES COMPLICATIONS VASCULAIRES

- 1°) Les différents types de complications vasculaires majeures
- 2°) Histologie

C - PROBLEMES THERAPEUTIQUES

- 1°) Difficulté de traitement des complications vasculaires
- 2°) Autres aspects chirurgicaux

CHAPITRE V : REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE VI : DISCUSSION

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

— INTRODUCTION —

Le syndrome d'Ehlers Danlos est une dystrophie du tissu conjonctif à hérédité autosomale dominante caractérisée essentiellement par une peau hyperextensible, une hyperlaxité articulaire et une fragilité tissulaire et vasculaire.

Ce syndrome rare peut se compliquer, encore plus rarement, d'hémorragies cataclysmiques à la suite de ruptures spontanées de gros troncs artériels.

A propos d'un cas, observé et traité dans le service d'urgence de l'hôpital Bellevue (Professeur Agrégé H. VIGNON), il nous a paru intéressant de préciser les connaissances actuelles sur la maladie et de faire une revue des cas similaires rapportés dans la littérature.

Nous insisterons particulièrement sur l'intérêt qu'il y a à prévoir la survenue de ces complications, en fonction des signes cliniques présentés par le malade, en raison des grandes difficultés chirurgicales rencontrées dans le traitement de ces accidents.

..

— CHAPITRE I —

HISTORIQUE

Le syndrome d'EHLERS-DANLOS est une maladie très anciennement connue, en raison du caractère spectaculaire des manifestations cutanées et articulaires présentées par les sujets atteints. On retrouve en effet dans les gazettes anciennes la description de tours exécutés par des contorsionnistes et des hommes-caoutchoucs vraisemblablement atteints de la maladie.

- La première observation a été rapportée par VAN MEEKEREN (CHERIF-CHEIKH, 18) en 1682 à propos d'un batteleur qui présentait une hyperextensibilité de la peau très importante et qui était capable d'étirer la peau de sa poitrine jusqu'au menton.

- SMITH et WORSHINGTON (MAC KUSICK, 43) ont prétendu que le violoniste Paganini était atteint du Syndrome et que la mobilité des doigts aidait à sa virtuosité.

- KOPP (1888) (MAC KUSICK, 43) décrit deux cas, chez un homme et son fils, mettant en évidence le caractère héréditaire de la maladie.

- TCHERNOGOBOW (1891) (MAC KUSICK, 43) décrit tous les signes de la maladie et note, lui aussi, son caractère héréditaire à propos de deux cas.

- Les histologistes DUMESNIL (1890), WILLIAMS (1892) et UNNA essaient de caractériser le cutis hyperelastica sans parvenir à retrouver de signes particuliers (CHERIF-CHEIKH, 18).

- EHLERS (1899) présente le premier travail d'ensemble, signalant l'extrême laxité de la peau, des articulations, les lésions cicatricielles et insistant sur la tendance hémorragique du sujet non hémophile (43).

- DANLOS (1908) complète le tableau clinique de la maladie et en fait la synthèse (43).

- SCHULMANN et LEVY-COBLENTZ (1932) proposent la dénomination de maladie d'EHLERS-DANLOS, adoptée dès lors (18).

- Les observations se multiplient dès 1933, on trouve en particulier aux Etats-Unis les travaux de TOBIAS, en France ceux de MARGARET et Coll. et de SEZARY-AZERAD et MIGUET (1933) qui insistent sur le caractère familial et l'existence d'autres malformations (18).

- RONCHESE (1936) retrouve 24 cas dans la littérature (43).

- SACK (1936) décrit le "status dysvascularis" à propos de complications hémorragiques par rupture de gros vaisseaux (BARABAS, 5).

- JOHNSON et FALLS (1949) étudient le problème génétique et découvrent une transmission héréditaire sur le mode autosomal dominant (43).

- JANSEN (1955) (32) s'intéresse aux recherches génétiques et histologiques, ainsi qu'à la pathogénie du syndrome.

- MAC KUSICK (1956) fait la synthèse de tous les travaux existants et retrouve 100 cas dans la littérature (43).

- MORIES (1960) (45) rapporte le premier cas de complication vasculaire. Depuis cette date différents auteurs ont publié des cas de complications vasculaires majeures, pouvant être rattachées au type artériel du syndrome, mettant l'accent sur la gravité de ce type clinique.

- BARABAS (1967) (6) insiste sur l'hétérogénéité du syndrome et décrit trois types cliniques, dont le type artériel qu'il propose d'appeler syndrome de Sack.

- BEIGHTON (1969) propose une classification en cinq groupes dont l'un est lié au sexe (13).

- Parallèlement, des auteurs étudient la pathogénie du syndrome et tentent de découvrir le déficit de base : WECHSLER et FISHER (1964) (59), LICHTENSTEIN (1973) (38), PINNELL (1972) (47).

- THIVOLET (1969) (53) propose le nom de syndrome de SACK-BARABAS pour désigner le type artériel du syndrome d'EHLERS-DANLOS et discute les rapports du syndrome de MARFAN et du syndrome d'EHLERS-DANLOS.

- MAC KUSICK (1972) propose une nouvelle classification en sept formes cliniques (43).

• •

— CHAPITRE II —

LE SYNDROME D'EHLERS-DANLOS

A - CLINIQUE

1°) Définition

Le syndrome d'EHLERS-DANLOS est une dystrophie héréditaire du tissu conjonctif, intéressant en premier lieu la peau, les articulations et les vaisseaux.

Ce syndrome est très hétérogène dans ses symptômes cliniques. Les formes complètes associent les quatre signes cardinaux, mais il est possible de se trouver en présence de formes incomplètes, et aussi de formes frustres dans lesquelles les signes cliniques peuvent être très discrets.

2°) Fréquence

C'est une affection rare.

Sa fréquence globale est estimée à 1/500.000 (BERTHOUX, 14). Mais en fait il est difficile de faire une estimation précise, en raison des formes frustres qui peuvent passer inaperçues.

Le diagnostic se fait le plus souvent au moment de l'adolescence mais il peut se faire très tôt, chez le nourrisson : bébé "caoutchouc" ou plus tard, à l'âge adulte, en particulier lors d'une complication.

3°) Les signes cardinaux

La forme complète associe quatre signes cardinaux qui sont :

- l'hyperélasticité cutanée,
- la fragilité cutanée,
- l'hyperlaxité articulaire,
- la fragilité vasculaire.

a) L'hyperélasticité cutanée

C'est un signe primordial qui fait pratiquement le diagnostic, mais elle peut être discrète ou localisée. Il faut donc la rechercher systématiquement (LAMY, 35).

Le pincement de la peau permet de l'étendre sur plusieurs centimètres. Un malade de MAC KUSICK (43) pouvait étirer sa peau du thorax jusqu'au visage.

Cette hyperélasticité est définie par sa rétractibilité spontanée. La peau revient en place, sans plis. Elle n'est pas lâche : c'est la "cutis hyperelastica" à différencier de la "cutis laxa" (MAC KUSICK, 43).

Le plus souvent, l'hyperextensibilité n'est pas uniforme et est variable d'une région du corps à une autre. En général, elle est plus marquée au niveau des membres et du cou. D'autre part, elle est variable suivant les formes cliniques.

Cette hyperélasticité permet un certain étirement de la peau, mais au-delà de celui-ci la résistance de la peau à une nouvelle traction est la même que celle de la peau normale (GRAHAM et BEIGHTON, 31).

b) La fragilité cutanée

Ce signe est aussi d'une grande valeur diagnostique.

Elle se manifeste par des déchirures à l'occasion de traumatismes minimes : un mouvement brusque pouvant provoquer une rupture cutanée, ou même le simple frottement des vêtements, comme cela a été rapporté dans la thèse de CHERIF-CHEIKH (18).

Les plaies ont lieu avec prédilection au niveau des éminences osseuses et des plis de flexion où la peau est, même à l'état normal, plus fine et où les forces de traction sont plus grandes.

Cette fragilité cutanée se manifeste également lors des interventions chirurgicales, l'incision au bistouri et les tractions exercées par les écarteurs provoquant parfois des déchirures importantes.

La cicatrisation spontanée de ces plaies est lente et de mauvaise qualité. Les cicatrices ont un aspect caractéristique : lâches, larges, fines, papyracées, de couleur violacée (MAC KUSICK, 43).

L'examen de la peau montre un aspect qui, bien que variable suivant le type clinique, donne une apparence de fragilité : la peau est

pâle, douce, veloutée comme une peau de chamois, fine, laissant nettement apparaître le réseau veineux, en raison de la pauvreté du tissu sous-cutané.

Cette fragilité associée à la mauvaise cicatrisation pose des problèmes parfois difficiles de suture cutanée, et provoque même dans certains cas des cicatrices importantes à la suite d'injections, de vaccinations ou de biopsies cutanées. En effet, les points de suture déchirent facilement les berges de la plaie et tiennent difficilement. Il arrive que la suture par fil soit impossible et l'emploi de bandes adhésives est souvent d'une grande utilité.

Enfin ce trouble de cicatrisation et la fréquence des hématomes semblent responsables du grand nombre de surinfections et de suppurations retrouvées chez ces patients.

c) L'hyperlaxité articulaire

L'hyperextensibilité ou hyperlaxité des capsules articulaires est un signe retrouvé dans presque toutes les observations. Elle peut être très importante et généralisée à toutes les articulations ou plus limitée et localisée à certaines articulations, en particulier celles de la main et des doigts. Elle peut être absente dans les formes frustres.

Elle se manifeste au niveau des doigts par la possibilité de retourner ceux-ci, parfois jusqu'à leur faire toucher le dos de la main.

Au niveau des grosses articulations il existe une amplitude exagérée de tous les mouvements permettant de prendre des attitudes spectaculaires. Ces possibilités acrobatiques ayant pu servir dans des exhibitions foraines.

Elle diminue avec l'âge.

BEIGHTON en 1970 a proposé une échelle de son importance en cinq degrés (MAC KUSICK, 43).

Elle entraîne des complications :

- Luxations fréquentes et parfois récidivantes, pouvant aboutir à une impotence totale et gênant souvent l'apprentissage de la marche chez l'enfant. Une des plus fréquentes des luxations retrouvées est la luxation congénitale de la hanche.

- Des déformations : pieds plats et pieds bots, genu valgum et genu recurvatum, cyphoscoliose fréquente (VAUDELIN, 57) se constituant en général au moment de la puberté et pouvant être évolutive, déformations thoraciques moins fréquentes et en général associées à la cyphoscoliose, à type de thorax en entonnoir (ACHTEN, 1).

- Des hémarthroses et des hyarthroses en raison des traumatismes dus à l'instabilité (MAC KUSICK, 43).

d) La fragilité vasculaire

Elle se traduit par une tendance aux hématomes et aux saignements de façon tout à fait anormale. Les ecchymoses et les hématomes sont fréquents, spontanés ou succédant à des traumatismes minimes, leur résorption est lente.

Les zones les plus souvent atteintes sont les éminences osseuses et les plis de flexion. Leur résorption peut aboutir à la formation de calcifications sous-cutanées.

Cette fragilité vasculaire se manifeste dès l'enfance, parfois même à la naissance (nouveau-né couvert d'ecchymoses) et faisant suspecter une hémophilie. C'est très souvent ce signe qui amène à consulter, en particulier chez les garçons dont les jeux plus violents sont l'occasion de traumatismes fréquents.

Chez les filles, le diagnostic est souvent retardé et peut être fait à l'occasion d'une grossesse pendant laquelle les hémorragies sont fréquentes, surtout au post-partum.

La tendance hémorragique peut se traduire par des saignements variés à type de purpura, d'épistaxis, de gingivorragies, d'hématuries. Elle peut aussi se manifester par des saignements majeurs, par rupture de grosses artères, ceci représentant un des risques les plus graves du syndrome, mettant parfois en jeu le pronostic vital, d'autant qu'elles peuvent récidiver.

Cette diathèse hémorragique a fait poser le problème d'un trouble de la coagulation sanguine, mais sur l'ensemble des malades examinés dans ce sens, les bilans de coagulation ont été trouvés le plus souvent normaux, les anomalies détectées dans quelques cas n'ayant pas de parallélisme avec l'importance des hémorragies. Pour MAC KUSICK (43), ces anomalies ne seraient que des associations fortuites.

Il semble donc que les troubles hémorragiques soient dus à une fragilité de la paroi des vaisseaux et de leur tissu de soutien en rapport avec le trouble généralisé du tissu conjonctif.

4°) Les manifestations oculaires

Elles sont nombreuses et variées, pouvant intéresser les différentes formations du globe oculaire, en dehors des paupières dont la peau présente souvent une hyperélasticité permettant de les retourner facilement et qui sont souvent le siège d'hématomes importants et répétés.

a) La cornée

La survenue de Kératocône est fréquente, ou à l'inverse micro-cornée avec glaucome.

b) Le cristallin

La subluxation du cristallin a été retrouvée, souvent à la suite d'un traumatisme. Cette anomalie rapproche le syndrome d'EHLERS-DANLOS du syndrome de MARFAN. Nous verrons d'ailleurs que ces deux syndromes présentent des analogies.

c) La rétine

Au niveau du fond d'oeil, on peut observer des anomalies de la lame vitrée à type de stries angioïdes, souvent hémorragiques. Enfin la périphérie rétinienne peut présenter des zones fragiles et des décollements rétinien ont été décrits.

d) La sclérotique

Sa minceur et sa distension donnent parfois l'aspect de "sclérotique bleue" et la myopie est fréquente.

e) D'autres anomalies ont été décrites, en particulier des strabismes et des épicanthus. On retrouve enfin les difficultés chirurgicales, en

raison de la fragilité tissulaire et de la mauvaise cicatrisation.

5°) Les manifestations accessoires

a) Les pseudo-tumeurs molluscoïdes

Elles sont rencontrées fréquemment et semblent, comme les cicatrices papyracées avec lesquelles elles voisinent souvent, être la conséquence de la fragilité cutanée. Elles ont une taille d'un pois à une noix et sont de consistance flasque avec une couleur allant du blanc-jaunâtre au rose violacé.

b) Des calcifications sous-cutanées

Visibles à la radiographie, arrondies, de 4 à 8 mm de diamètre, elles sont palpables dans le tissu hypodermique et apparaissent le plus souvent à la suite d'hématomes (COLBACK, 19).

c) L'acrocyanose

Ce signe est retrouvé dans près de 60 p. cent des cas. Elle est parfois remplacée par une sensibilité exagérée aux engelures ou des sensations d'engourdissement au froid.

d) Les signes musculaires

L'amyotrophie est souvent retrouvée, associée à une hypotonie. Elle serait peut-être due à l'hyperextensibilité des loges musculaires. Quoiqu'il en soit, la plupart des sujets ont été fragiles pendant la croissance et ont une stature frêle.

Des hernies diaphragmatiques ont également été décrites, de même que des éventrations et des hernies retrouvées fréquemment dans les antécédents en particulier des hernies inguinales (13 - 43).

Ces signes accessoires sont à rechercher car ils peuvent aider le diagnostic lorsque les signes cardinaux sont discrets.

6°) Les complications

a) Gastro-intestinales

Les perforations intestinales ne sont pas rares, en particulier dans le type artériel du syndrome. De nombreux cas ont été rapportés. Elles siègent le plus souvent au niveau du côlon et de l'intestin grêle mais des perforations gastriques ont été observées. Elles peuvent se produire très tôt dans l'enfance : un malade rapporté par ANDRE (3) avait neuf ans lorsqu'il a présenté une perforation spontanée du grêle et MAC KUSICK (43) rapporte le cas d'une perforation du sigmoïde chez un enfant de sept ans. D'autre part ces perforations peuvent être récidivantes, de nombreux cas de malades ayant présenté plusieurs épisodes de ce type à quelques mois ou quelques années d'intervalle sont rapportés.

Des hémorragies digestives sont également possibles, elles entrent dans le cadre de la fragilité vasculaire (BEIGHTON, 9).

Une diverticulose est aussi fréquente et est retrouvée dans la même proportion que les perforations (LAPAYOWKER, 36). Elle peut toucher toutes les régions du tube digestif de l'oesophage au côlon. Ces diverticules se compliquent fréquemment d'hémorragies.

Des hernies hiatales ont été retrouvées avec syndrome dysphagique et sidéropénique.

On peut enfin noter des méga-oesophages, des méga-côlons.

Lors des interventions, la fragilité de la paroi intestinale a souvent été mentionnée et la manipulation des organes doit être douce, des déchirures accidentelles étant possibles, enfin les sutures sont difficiles, en particulier pour la réalisation d'une anastomose.

L'histologie a mis en évidence des anomalies quantitatives et qualitatives des fibres de collagène au niveau de la sous-muqueuse et de la séreuse.

Enfin des crises douloureuses abdominales aiguës peuvent être retrouvées dans les antécédents, alors que les différents examens pratiqués au moment de ces épisodes n'avaient pas pu retrouver de point de départ organique. Notre malade avait été hospitalisé pour de telles douleurs, épigastriques avec un bilan radiologique normal.

b) Pulmonaires

Les déformations thoraciques, cyphoscoliose et gibbosité peuvent conduire à une insuffisance respiratoire sévère en s'ajoutant aux anomalies parenchymateuses avec altération de la trame élastique du poumon.

Le pneumothorax spontané est une complication assez souvent retrouvée. Il semblerait dû à une altération du système de tension élastique de la plèvre.

Les atélectasies, plus rares, sont cependant possibles. Elles surviennent surtout après une intervention chirurgicale.

La fragilité vasculaire se retrouve aussi à ce niveau et l'on retrouve des hémoptysies (ROBITAILLE (48), et des hémothorax (MAC KUSIK, 43).

D'autres atteintes, beaucoup plus rares, ont été notées : des bronchectasies, des emphysèmes médiastinaux. Enfin l'association avec la tuberculose a été rencontrée.

c) Cardio-vasculaires

Ces complications sont beaucoup plus rares dans le syndrome d'EHLERS-DANLOS que dans d'autres dystrophies du tissu conjonctif en particulier le syndrome de MARFAN et le pseudo-xanthome élastique (LE BRAS, 37). Cependant il est vraisemblable que certaines de ces manifestations n'ont pas été diagnostiquées ou ont entraîné une mort subite. Elles sont de toutes façons d'une grande gravité et la plupart des cas rapportés dans la littérature ont été mortels.

- Au niveau du coeur des malformations diverses ont été retrouvées :

- . communication inter-auriculaire,
- . tétralogie de Fallot (WALLACH, 58),
- . persistance du canal atrio-ventriculaire,
- . anévrysme du sinus de Valsalva (TUCKER, 56),
- . bicuspidie,
- . artère pulmonaire bifide (BOPP, 15),
- . sténoses pulmonaires.

Des modifications électrocardiographiques peuvent s'y associer blocs de branche ou ischémie myocardique, ces troubles étant peut-être

à rattacher à des altérations congénitales du myocarde.

- Les complications vasculaires sont essentiellement de deux types :

. les anévrysmes, qui peuvent être disséquants, siègent le plus souvent sur les gros troncs artériels (MAC KUSICK, 42) ;

. les ruptures artérielles, traumatiques (ALT, 2) et, ce qui est plus intéressant, spontanées. Nous développerons plus en détail ces complications dans un chapitre ultérieur. Elles sont surtout l'apanage d'un type clinique particulier : le type artériel décrit par BARABAS (6), encore appelé type ecchymotique par BEIGHTON (11). Ce type clinique est rare mais très exposé aux complications majeures, vasculaires et intestinales.

Les hémorragies diverses, déjà citées (hématuries, hémoptysies, hématomes), sont probablement le fait de ruptures d'artères de petit calibre.

L'examen cardio-vasculaire d'un patient atteint d'un syndrome d'EHLERS-DANLOS peut donc avoir un intérêt primordial dans le dépistage et la prévention des complications.

d) Obstétricales et gynécologiques

Toute grossesse comporte des risques pour la mère et pour l'enfant en cas d'atteinte par le syndrome.

La mère porteuse d'un syndrome d'EHLERS-DANLOS est sujette à des complications variées, pendant la grossesse, mais aussi à l'accouchement. Ce sont surtout les complications hémorragiques qui sont à redouter.

Pendant la grossesse en effet la fragilité vasculaire semble nettement augmentée. Les varices sont fréquentes et le risque d'hémorragie est accru. Des auteurs ont signalé la fréquence des hernies inguinales.

Lors de l'accouchement, la surveillance du saignement est capitale car, si certaines hémorragies sont facilement contrôlables (saignement excessif après épisiotomie), d'autres sont redoutables et il a été décrit des hystérectomies d'hémostase après césarienne. Il a été également rapporté des cas de ruptures utérines, aussi bien des ruptures

spontanées que des ruptures secondaires au niveau d'une suture d'hystérotomie. Les manoeuvres obstétricales, en particulier celles avec forceps, doivent être faites avec précaution.

- Chez le nouveau-né porteur de l'anomalie héréditaire, la prématurité est souvent retrouvée. La rupture prématurée des membranes est fréquente et BARABAS (5) la rattache à un trouble du tissu conjonctif des membranes. Avant lui cette notion de prématurité avait déjà été notée par d'autres auteurs : RONCHESE en 1936, JOHNSON et FALLS en 1949 et MORIES en 1954.

D'autre part la ligature du cordon ombilical peut être difficile à réaliser.

Nous avons déjà vu la fréquence des luxations congénitales de la hanche ou de l'épaule. L'enfant peut naître hypotonique et il peut présenter des hématomes importants pouvant faire suspecter un trouble de la crase sanguine.

En dehors de la grossesse, des complications gynécologiques peuvent se rencontrer :

- hémopéritoine par rupture d'un kyste ovarien,
- ménométrorragies fréquentes pouvant amener la femme à consulter.

e) Ostéo-articulaires

Nous les avons déjà citées dans les signes cardinaux.

Nous rappellerons la fréquence des luxations récidivantes et des hémarthroses. Ces dernières apparaissent soit à l'occasion d'un hématome au voisinage de l'articulation, soit au cours d'une luxation. Elles peuvent être le premier signe de la maladie et faire porter l'attention sur la peau de voisinage et faire découvrir des cicatrices évoquant la maladie.

Elles se produisent le plus souvent au niveau des genoux.

Les examens radiographiques ne décèlent aucune anomalie au niveau des pièces osseuses et c'est la découverte de l'hyperlaxité qui attirera l'attention.

7°) Les associations

Le syndrome d'EHLERS-DANLOS peut être associé à des malformations congénitales d'une part et à d'autres maladies héréditaires d'autre part.

a) Les malformations associées

Elles sont très nombreuses et nous ne citerons que les plus fréquentes :

- Anomalies cutanées :
 - . Lipomes,
 - . Fibromes,
 - . Naevi,
 - . Hyperkératoses.
- Anomalies dentaires :
 - . Dents surnuméraires,
 - . Hypertrophies gingivales,
 - . Déformations dentaires,
 - . Palais ogival.
- Anomalies des ongles :
 - . Ongles striés.
- Anomalies ostéo-articulaires :
 - . Pied plat, pied bot,
 - . Spina bifida,
 - . Luxation congénitale de hanche.

- D'autres anomalies peuvent être retrouvées comme une brachycéphalie ou une arriération mentale.

Il paraît difficile de parler de simples associations fortuites car ces malformations sont rencontrées dans le syndrome d'EHLERS-DANLOS avec une fréquence qui dépasse nettement celle de la population générale.

b) Les maladies héréditaires associées

Ce sont surtout des maladies du tissu conjonctif.

- La neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN est assez souvent rencon-

trée et plusieurs malades rapportés présentaient des tumeurs molluscoïdes et des taches "café au lait".

- Le pseudoxanthome élastique ou syndrome de GROENBLAD-STRANDBERG.

- L'arachnodactylie, plus intéressante car elle fait partie du syndrome de MARFAN qui possède de nombreux points communs avec le syndrome d'EHLERS-DANLOS, en particulier avec le type artériel du syndrome où l'on retrouve :

- . les téguments fins et soyeux,
- . les complications vasculaires,
- . des anomalies histologiques voisines.

Ces associations ont permis de penser à des relations génétiques entre ces maladies héréditaires et des cas ont été rapportés où, dans une même famille, différents membres étaient atteints soit de l'un soit de l'autre syndrome.

c) Troubles endocriniens associés

Pour KANOF (33), le syndrome d'EHLERS-DANLOS serait d'origine cortico-surrénalienne car il existe certaines similitudes avec des signes du syndrome de CUSHING :

- . Fragilité vasculaire et cutanée,
- . Augmentation des 17 cétostéroïdes,
- . Hyperuricémie,
- . Hypercréatininémie,
- . Eosinopénie.

B - LES EXAMENS BIOLOGIQUES

Ils se sont orientés dès le début vers la recherche d'un trouble de la coagulation et d'une atteinte du métabolisme du tissu conjonctif, de nombreux auteurs pensant pouvoir trouver dans ces deux domaines des signes permettant d'affirmer le diagnostic du syndrome en particulier dans ses formes frustres et éventuellement de découvrir une anomalie chez les parents de sujets atteints, sans antécédents. Mais les résultats

sont assez décevants dans l'ensemble, aucune altération n'ayant été retrouvée de façon constante.

1°) Les troubles de l'hémostase

Des anomalies ont été retrouvées par différents auteurs :

- La fragilité capillaire a souvent été retrouvée avec un signe du lacet positif. Cette fragilité serait due à un déficit du tissu de soutien des vaisseaux et à une fragilité propre à leur paroi.

- Temps de saignement allongé.

- Déficit en thromboplastine (DAY, 22),

- Déficit en facteur IX (LSKER, 39).

- Déficit en facteur HAGEMAN (FANTL, 27), mais pour BEIGHTON (13), ce déficit serait héréditaire et indépendant du syndrome d'EHLERS-DANLOS chez le malade où il a été retrouvé.

- GOODMAN (29) a retrouvé un retard à la rétraction du caillot et un déficit des fonctions plaquettaires.

- KASHIWAGI (34) a retrouvé, dans une étude portant sur trois cas, non seulement des anomalies de l'hémostase, mais aussi des anomalies de la morphologie des plaquettes avec une augmentation des formes en métamorphose visqueuse et une survie plaquettaire perturbée.

Cependant de nombreux sujets porteurs d'un syndrome d'EHLERS-DANLOS n'ont aucun trouble de la coagulation mis en évidence malgré un bilan poussé.

D'autre part ces anomalies de la crase sanguine sont trop isolées pour être spécifiques et de nombreux malades ayant présenté des hémorragies graves n'avaient aucune anomalie du bilan de coagulation, comme c'est le cas du malade que nous rapportons.

Pour BEIGHTON, le saignement est dû à la combinaison, dans des proportions variables de :

- . la fragilité vasculaire,
- . une agrégabilité plaquettaire anormale,
- . des anomalies morphologiques des plaquettes.

Ces anomalies de l'agrégation plaquettaire seraient, pour OWREN (MAC KUSICK, 43), la conséquence d'une anomalie du collagène, gênant

l'adhésivité et l'agrégabilité.

2°) Les troubles du métabolisme du tissu conjonctif

a) Hydroxyprolinurie

La dégradation des fibres de collagène immatures se traduit par l'apparition d'hydroxyproline dont l'élimination se fait par voie urinaire. L'hydroxyprolinurie est donc un test permettant de mettre en évidence un trouble de la synthèse du collagène ou une variation de son turn-over. Les taux sont, de façon normale, plus élevés pendant la croissance.

Les mesures faites chez des sujets porteurs d'un syndrome d'EHLERS-DANLOS se situent dans les valeurs normales sur une série de huit cas examinés par BEIGHTON (13).

b) Inhibiteur plasmatique de l'élastase

En 1949, BALO et BANGA (MAC KUSICK, 43) découvrent l'élastase pancréatique et son inhibiteur plasmatique. Cette élastase jouerait un rôle dans les processus de vieillissement et dans la genèse de l'athérosclérose.

Des taux élevés de l'inhibiteur plasmatique de l'élastase ont d'abord été retrouvés par certains auteurs chez des sujets porteurs d'un syndrome d'EHLERS-DANLOS (CARTER, 17). D'autres auteurs rapportent des taux normaux ou non significatifs.

En 1962, HALL (MAC KUSICK, 43) a montré que cette élastase existait sous deux formes présentant une sensibilité différente vis-à-vis de l'inhibiteur.

c) Les mucopolysaccharides urinaires

Les mucopolysaccharides entrent dans la composition de la substance fondamentale du tissu conjonctif.

Ils sont excrétés, dans les urines normales, sous forme de chondroïtine et d'héparitine sulfate essentiellement, et leur taux est élevé

dans certaines affections du tissu conjonctif.

Dans le syndrome d'EHLERS-DANLOS les résultats obtenus jusqu'à présent ne permettent pas de retenir une anomalie formelle de leur excrétion urinaire.

d) Chromatographie urinaire

Certaines maladies héréditaires sont caractérisées par une anomalie de la chromatographie urinaire des amino-acides. Ceci étant surtout le fait des maladies à transmission autosomale récessive.

Les recherches faites chez les sujets porteurs d'un syndrome d'EHLERS-DANLOS n'ont pu mettre en évidence aucune anomalie significative, en particulier les pics d'hydroxyproline et d'hydroxylysine sont normaux (SMITH, 52).

Il ressort donc de cette étude qu'aucune anomalie biologique n'a pu être mise en évidence et que les différents examens pratiqués habituellement pour explorer le métabolisme du tissu conjonctif sont normaux chez les sujets porteurs d'un syndrome d'EHLERS-DANLOS.

Cependant les recherches se sont poursuivies dans ce sens et récemment PINNEL (47) a pu mettre en évidence, chez des malades porteurs d'un type particulier du syndrome que nous reverrons ultérieurement, un déficit en procollagène lysyl hydroxylase avec perturbation de la transformation de lysine en hydroxylysine. Dans une autre forme clinique du syndrome (type VII de la classification de MAC KUSICK) on a pu mettre en évidence un déficit en procollagène-peptidase (38). Il est à noter que ces deux formes cliniques ont une hérédité à transmission autosomale récessive.

C - HISTOLOGIE

Depuis une cinquantaine d'années les auteurs se sont efforcés de mettre en évidence les lésions responsables des signes cliniques.

Les examens en microscopie optique et en microscopie électronique

ont porté sur l'étude du tissu élastique et des fibres de collagène.

Parmi les désordres du tissu conjonctif, c'est dans le syndrome d'EHLERS-DANLOS que les signes histopathologiques sont les plus controversés. S'agit-il d'un trouble quantitatif ou bien d'un trouble qualitatif et porte-t-il sur les fibres élastiques ou sur les fibres collagènes ?

1°) Rappel des structures normales du tissu élastique

a) Les fibres élastiques

Les colorations classiques sont nombreuses, celle à l'orcéine est l'une des plus utilisées.

Le tissu élastique est formé par un réseau de fibres anastomosées entre elles. Ces fibres sont sinueuses et disposées dans toute l'épaisseur du derme. Elles renforcent la paroi des vaisseaux dermiques et au niveau des artères élastiques la média comporte des lames élastiques fenestrées.

Chaque fibre élastique a un diamètre de 4,5 microns.

En microscopie électronique on constate que ces fibres sont groupées par deux, tordues sur elles-mêmes, et ne présentant aucune organisation périodique. La substance élastique contient des éléments inorganiques et des acides aminés.

b) Le collagène

Le collagène soluble est formé à partir des fibroblastes du tissu conjonctif.

Le collagène provient d'un clivage de la molécule de procollagène sous l'action d'un enzyme : la procollagène peptidase.

Les fibres de collagène sont faciles à observer, leur diamètre allant jusqu'à 40-80 microns. Elles sont formées de fibrilles primaires de 2 à 5 microns de diamètre.

En microscopie électronique, ces fibrilles primaires se révèlent formées à leur tour de microfibrilles de 100 Angströms de diamètre,

elles-mêmes formées de protofibrilles de 14 Angströms de diamètre.

La substance chimique constituant les fibres de collagène est appelée tropocollagène, elle est formée de 3 chaînes polypeptidiques élémentaires enroulées en hélice.

La composition en acides aminés est différente de celle de la fibre élastique. En particulier la teneur en hydroxyproline y est plus importante et celle en valine moins élevée.

En microscopie électronique on constate une striation périodique des fibres collagènes avec une périodicité de 640 Angströms.

Collagène et fibres élastiques sont noyés dans une substance fondamentale amorphe, constituée de protéines, de polysaccharides, d'électrolytes et d'eau.

2°) Aspects histologiques du syndrome d'EHLERS-DANLOS

Les recherches ont porté essentiellement sur l'aspect histologique de la peau, des ligaments et de la paroi vasculaire.

a) En microscopie optique

Une hypoplasie nette du derme avec disparition plus ou moins accentuée du tissu conjonctif entraîne un amincissement considérable de la peau. Cet amincissement du derme est variable d'un sujet à l'autre.

Certains auteurs ont décrit des anomalies morphologiques des fibres élastiques mais ne notent pas de modification de leur nombre. D'autres les trouvent diminuées.

Pour WECHSLER (59) le déficit histologique, dans les lésions cutanées consiste en des modifications quantitatives du tissu conjonctif du derme. Bien que les fibres de collagène apparaissent raréfiées, il n'a pu mettre en évidence aucune anomalie de coloration ou de disposition de ces fibres.

JANSEN (32) par contre avait trouvé des anomalies dans l'aménagement des fibres de collagène entre elles, de même que des auteurs tels que BROWN, TOBIAS et SMITH.

Les différentes études semblent montrer qu'il existe une diminution des fibres collagène et une augmentation des fibres élastiques mais il est difficile de savoir si cette augmentation est absolue ou relative. Cet appauvrissement en collagène est retrouvé au niveau des ligaments.

En ce qui concerne les vaisseaux, JANSEN (32) avait trouvé une augmentation du nombre des vaisseaux dermiques et des artérioles présentant des parois épaissies. Des altérations des parois vasculaires et du tissu de soutien ont été souvent retrouvées. Nous développerons cet aspect histologique dans le chapitre IV.

b) Microscopie électronique

En 1960, MAC KUSICK avait émis l'hypothèse que le syndrome d'EHLERS-DANLOS se caractériserait par une atteinte de la structure moléculaire ou intermoléculaire du collagène.

Mais WECHSLER en 1964 n'a pu mettre en évidence aucune altération ultrastructurale, en particulier il n'a retrouvé aucune modification de la striation périodique des fibres de collagène que l'on considère comme un reflet de la structure moléculaire.

D'autres auteurs ont montré que non seulement le collagène mais aussi l'élastine étaient normaux. Enfin des groupes de cellules géantes sont parfois retrouvés.

Les anomalies sembleraient donc plus quantitatives que qualitatives.

D - FORMES CLINIQUES

Le syndrome d'EHLERS-DANLOS présente une grande variabilité dans son expression clinique et cette hétérogénéité a conduit rapidement les différents auteurs à rechercher une classification en différentes formes cliniques selon l'association et la gravité des différents symptômes retrouvés.

La première classification a été proposée par BARABAS en 1967 (6)

sur une étude regroupant 27 patients. Il distinguait trois types cliniques :

- Le type classique, le plus fréquent, regroupant 15 cas.
- Le type variqueux dans lequel les signes cutanés apparaissent au second plan par rapport aux varices très importantes. Ce type regroupait 10 malades.
- Le type "artériel", le plus rare, avec deux cas et comportant une tendance extrême aux hémorragies.

En 1969, BEIGHTON (13) sur une statistique portant sur 100 cas reprend la classification de BARABAS en lui ajoutant deux autres formes.

- Le type gravis correspondant au type classique avec les manifestations cutanées et articulaires au premier plan (32 cas).
- Le type mitis, forme moins accentuée, le plus fréquent (45 cas).
- Le type bénin hypermobile avec essentiellement une hyperlaxité articulaire (11 cas).
- Le type ecchymotique correspondant au type artériel de BARABAS, le plus rare (4 cas).
- Un type à hérédité liée au sexe (8 cas) qu'il avait décrit en 1968 (10).

En 1972, MAC KUSICK (43) complète la classification par deux nouvelles formes cliniques :

- La forme oculaire,
- La forme qu'il appelle arthrochhalasis multiplex congenita.

Dernièrement, en 1976, ACHTEN (1) a décrit une huitième forme possible, à propos de la découverte chez un homme de 19 ans porteur d'un syndrome d'EHLERS-DANLOS d'une absence dans le sérum de l'alpha 1 anti-trypsine. Cette anomalie étant retrouvée chez l'un des frères de ce sujet. Cette huitième forme serait caractérisée par une hyperélasticité cutanée importante, une hyperlaxité limitée aux doigts et aux poignets, une absence de fragilité cutanée et vasculaire et des déformations squelettiques sévères.

C'est la classification de MAC KUSICK que nous allons reprendre plus en détail.

1°) Le type I ou type gravis

C'est la forme habituellement rencontrée, regroupant tous les signes cardinaux. L'hyperextensibilité et la fragilité de la peau sont importantes, les coudes, les genoux et les jambes sont fréquemment recouverts de cicatrices béantes et larges. La tendance au saignement est modérée. Les pseudo-tumeurs molluscoïdes et les nodules sous-cutanés sont retrouvés dans la plupart des cas, de même que les varices qui peuvent être très développées. L'hyperlaxité articulaire est généralisée et peut être très importante. Les déformations osseuses sont fréquemment retrouvées. La fragilité tissulaire pose de gros problèmes lors des interventions chirurgicales. Les sujets porteurs de ce type clinique sont fréquemment nés prématurément par rupture prématurée des membranes (BARABAS, 5).

2°) Le type II ou type mitis

Les manifestations cutanées et articulaires sont modérées, ainsi que les déformations squelettiques.

La fragilité tissulaire ne pose en général pas de problèmes et la tendance aux hémorragies est modérée. La notion de prématurité n'est en général pas retrouvée. Ces formes peuvent très bien passer inaperçues.

3°) Le type III ou type bénin hypermobile

Cette forme est caractérisée par une hypermobilité articulaire qui est généralisée et marquée avec pour conséquence des complications ostéo-articulaires fréquentes à type de luxations récidivantes. Par contre les déformations squelettiques sont en général absentes. L'hyperextensibilité et les autres manifestations cutanées sont habituellement minimales.

Il y a peu de troubles hémorragiques.

Les formes frustres y sont très fréquentes.

4°) Le type IV ou type artériel

Le signe cardinal en est une tendance excessive aux hémorragies, les complications vasculaires y sont fréquentes et font toute la gravité du syndrome. Nous détaillerons cette forme plus loin dans le chapitre

consacré aux complications vasculaires.

5°) Le type V dont la transmission est liée au sexe

C'est la seule forme clinique dont la transmission soit liée au chromosome X. L'hypermobilité articulaire est limitée aux doigts le plus souvent. L'hyperextensibilité cutanée présente deux caractéristiques : d'une part elle est marquée et d'autre part elle est différente de celle du type gravis : lors de son étirement la peau entraîne les structures sous-jacentes alors que dans le type gravis elle glisse sur eux. La fragilité tissulaire est moins importante et les cicatrices atrophiques sont moins fréquentes.

Des pseudo-tumeurs molluscoïdes peuvent être retrouvées. En dépit de la faible hyperlaxité articulaire, les complications musculo-squelettiques ne sont pas rares.

6°) Le type VI ou type oculaire

Ce type est caractérisé du point de vue biochimique par un déficit en lysyl-hydroxylase mis en évidence par PINNELL (47).

Le tableau clinique est dominé par la fréquence toute particulière des manifestations oculaires :

- . Fragilité cornéenne,
- . Sclérotiques bleues,
- . Ruptures oculaires après des traumatismes minimes.

Cette forme oculaire présente de nombreuses similitudes avec la "fragilitas oculi".

Les manifestations cutanées sont modérées mais par contre les déformations osseuses peuvent être sévères, en particulier cypho-scolioses parfois très invalidantes.

7°) Type VII ou arthrochhalasis multiplex congenita

Dans cette forme le déficit biologique a pu également être mis en évidence (LICHTENSTEIN, 38) ; il existe un déficit de la procollagène-

peptidase qui permet la transformation du procollagène en collagène.

Pour MAC KUSICK cette forme pourrait avoir le même déficit moléculaire que la dermatosparaxis du bétail, maladie retrouvée chez les animaux et se manifestant avec les mêmes signes que le syndrome d'EHLERS-DANLOS et où le déficit enzymatique est bien connu.

Au point de vue clinique cette forme se caractérise par :

- . une petite taille,
- . une hyperlaxité très marquée avec des déformations congénitales sévères et fréquentes,
- . une peau douce, veloutée, s'étirant facilement,
- . une tendance hémorragique peu marquée.

E - GENETIQUE

Le syndrome d'EHLERS-DANLOS a longtemps été considéré comme une affection héréditaire n'atteignant que la race blanche. Mais en 1954, un cas était décrit chez un Hindou. Puis, plusieurs observations concernant des sujets de race noire ont été rapportées.

Les études de la répartition suivant le sexe semblent toutes prouver une légère prédominance pour le sexe masculin.

Les observations familiales intéressent en général deux générations, rarement plus. Mais des cas intéressant six générations ont été décrits (TRIDON, 55, JOHNSON et FALLS (CHERIF-CHEIKH, 18)).

Plusieurs cas rapportés montrent la possibilité de conducteurs phénotypiquement sains.

JOHNSON et FALLS en 1949 ont étudié la forme de transmission et concluent qu'elle se fait selon le mode dominant.

La consanguinité fut considérée par plusieurs auteurs comme un facteur favorisant, en particulier RONCHESE (MAC KUSICK, 43).

La pénétrance de ce trouble est très variable, et probablement inférieure à celle retrouvée dans le syndrome de MARFAN. Ceci peut être la cause de la difficulté à reconnaître les formes frustres (MAC KUSICK, 43).

L'apparition d'un facteur léthal est possible, ce qui expliquerait la fréquence des avortements spontanés.

Pour MAC KUSICK, l'existence de plus d'un génotype est possible, quelques différences phénotypiques mineures suggérant ce fait. Elles ne sont cependant pas suffisamment tranchées pour rendre ce fait certain.

Une mutation somatique est une explication possible pour une atteinte unilatérale, mais il n'y a pas de cas clairement décrit dans les observations récentes.

Dans la plupart des cas, le syndrome se transmet sur le mode dominant régulier, par un gène autosomal muté à pénétrance variable.

Chaque enfant d'un parent atteint, indépendamment du sexe, a 50 p. 100 de chances d'être atteint lui aussi. Pour BEIGHTON (11) ce fait a une très grande importance et peut amener à faire bénéficier le patient d'une stérilisation, en particulier lorsque l'on est en présence d'un sujet porteur du type artériel du syndrome.

Cependant, deux restrictions sont à faire :

- Une forme clinique est liée au sexe : le type V.
- Le type VI et le type VII se transmettent selon un mode autosomal récessif.
- Pour Mac KUSICK, le mode de transmission du type IV ne serait pas obligatoirement autosomal dominant.

En ce qui concerne le type VI il peut s'agir de formes alléliques car le phénotype est quelque peu différent dans les sujets atteints qui appartiennent tous à deux familles.

Une anomalie chromosomique a été recherchée sur les leucocytes : quelques anomalies occasionnelles ont été décrites, en particulier une délétion du bras court du 5ème chromosome chez un enfant porteur d'un syndrome d'EHLERS-DANLOS et d'un syndrome du cri du chat. Mais dans la majorité des cas le caryotype semble normal (MAC KUSICK, 43).

F - PATHOGENIE

Le syndrome est caractérisé par un trouble tissulaire diffus qui atteint tout le tissu conjonctif. Ce trouble est à l'origine des mani-

festations diverses observées. La nature même de ce trouble fondamental est encore mal élucidée.

Primitivement, le déficit de base a été rattaché à une hypoplasie primitive des fibres élastiques. En effet ces fibres élastiques, colorées électivement par l'orcéine, apparaissent plus abondantes, plus épaisses, plus sinueuses et plus anastomosées entre elles qu'à l'état normal.

SMITH (52) pense qu'il s'agit d'une altération génétique enzymatique entraînant une élaboration préférentielle de la substance élastique.

Cependant, les études histologiques ne peuvent pas faire confirmer cette théorie.

Plusieurs auteurs ont suggéré que le déficit pourrait résider dans les fibres de collagène qui, en raison d'une diminution de la force de résistance à la tension, permettent à la peau, aux capsules articulaires et aux ligaments d'être étendus au-delà des limites normales.

L'hyperextensibilité de la peau est inversement proportionnelle au taux de collagène de la peau et les fibres élastiques pourraient fonctionner en liaison avec le processus de remise en place de la peau. Pour MAC KUSICK, les modifications histologiques sont interprétables comme des effets secondaires de l'anomalie du collagène.

Le fait que le collagène est génétiquement déficient a été démontré dans le cas du type VI par PINNEIL (47). Dans ce cas il existe un excès de lysine et un déficit en hydroxylysine ; ceci par déficit fonctionnel de la lysine hydroxylase qui catalyse l'hydroxylation de la lysine après son incorporation dans la chaîne polypeptidique. Normalement les résidus hydroxylysine sont impliqués dans les liaisons entre les fibres et cette liaison est donc ici défectueuse. On pense que l'inextensibilité normale du collagène pourrait dépendre de ces structures moléculaires ou intermoléculaires, affectées dans le syndrome d'EHLERS-DANLOS. Pour JANSEN (32), le déficit se situerait au niveau le plus élevé de l'organisation du collagène par anomalie des réseaux de fibrilles et il attribue le trouble à un enchevêtrement défectueux de ces fibrilles.

Pour WECHSLER (59) il n'y a pas d'anomalie qualitative du collagène mais plutôt une production mal appropriée de celui-ci. Les études en microscopie électronique et les examens thermographiques semblent renforcer cette hypothèse. Cependant l'étude des fibroblastes n'a pas pu jusqu'à maintenant mettre en évidence un trouble de la synthèse du

collagène.

Dans le type VII un défaut de conversion du procollagène a été mis en évidence par LICHTENSTEIN (38), ce défaut est dû à un déficit en procollagène peptidase, enzyme responsable du clivage de l'extrémité NH₂-terminale des chaînes pro-alpha 1 et pro-alpha 2 formant la molécule de collagène.

L'étude des taux de procollagène dans la peau de trois sujets porteurs de ce type clinique a montré une élévation de ces taux ainsi que de celui d'hydroxyproline. De plus le collagène semblerait différent dans sa structure et le poids moléculaire des protéines serait plus élevé.

Plus récemment ACHTEN (1) a mis en évidence un déficit total en alpha-1-anti-trypsine dans le sérum d'un malade porteur du syndrome. Cet enzyme jouerait un rôle primordial dans l'inhibition des protéases produites par les leucocytes et les macrophages. Ces protéases ont une activité lytique sur les fibres élastiques et collagènes qui pourrait en l'absence d'alpha-1-anti-trypsine être excessive.

Pour MARTIN (MAC KUSICK, 43), le déficit de base du type artériel du syndrome serait un défaut de synthèse du collagène vasculaire (collagène de type III).

En ce qui concerne le tissu élastique il est possible que la production en excès de fibres élastiques soit stimulée par les traumatismes répétés. Cependant, la comparaison d'élastine isolée de la peau de sujets sains et de sujets atteints n'a pu mettre en évidence aucune anomalie de quantité, de composition en acides aminés ou de liaison, de plus, aucune différence dans le contenu en élastine ne peut être démontré entre la peau des cuisses et des genoux. Cet argument infirme la possibilité d'une stimulation de la synthèse d'élastine aux points de flexion.

HALL avait trouvé, chez un malade, un taux très élevé en inhibiteur sérique de l'élastase, mais ceci n'a pas été retrouvé par d'autres.

La fragilité des parois artérielles et du tissu de soutien semble une base favorable aux manifestations hémorragiques du syndrome. De plus le collagène joue un rôle important dans l'hémostase car il conditionne l'adhésivité plaquettaire qui dépend de la configuration spatiale des fibrilles de collagène. Pour OWREN ce serait le déficit du collagène, qu'il soit qualitatif ou quantitatif qui gênerait l'adhésivité des plaquettes et la libération d'ADP.

CAEN (MAC KUSICK, 43) a rapporté un cas de diathèse hémorragique dans lequel le collagène avait une structure anormale en microscopie électronique et ne pouvait induire l'adhésivité plaquettaire, les plaquettes du sujet avaient, par contre, une adhésivité normale si elles étaient mises en contact avec le collagène d'une peau témoin.

En définitive, si le déficit de base semble pratiquement certain pour deux types cliniques du syndrome, il reste encore totalement inconnu dans la majorité des cas. Quoiqu'il en soit, le trouble est bien constitutionnel et il s'étend à tout le tissu conjonctif de l'organisme, rendant compte des lésions viscérales observées.

G - PRONOSTIC - PROBLEMES THERAPEUTIQUES

Il n'y a pas de traitement de fond du syndrome d'EHLERS-DANLOS. Dans la plupart des cas les anomalies n'empêchent pas une vie normale avec cependant quelques restrictions :

- La fragilité cutanée est la source d'ennuis fréquents, surtout nets lors d'intervention chirurgicale. La cicatrisation est lente et de mauvaise qualité, les suppurations sont fréquentes.

- Les déformations articulaires nécessitent souvent des traitements orthopédiques ou chirurgicaux.

- Le plus gros problème réside dans les complications vasculaires et gastro-intestinales qui entrent dans le domaine de l'urgence et qui sont parfois au-dessus de toute ressource. Ce sont ces complications qui font le pronostic et la gravité du syndrome.

La prophylaxie est surtout nécessaire pour le type vasculaire et le type gravis et elle rejoint celle de l'hémophilie. Tout exercice violent est à interdire. Ce sont des malades à éduquer, qui doivent s'alerter immédiatement devant l'apparition d'une complication.

La corticothérapie est dangereuse et ne sera prescrite qu'en cas de nécessité.

Type	Nom	Manifestations cliniques	Génétique	Défaut biochimique
I	Type gravis	Manifestations classiques, toutes sévères	Autosomal dominant	Inconnu
II	Type mitis	Manifestations classiques modérées	Autosomal dominant	Inconnu
III	Type bénin hypermobile	Hypermobilité généralisée et marquée. Déformations squelettiques Manifestations cutanées minimes	Autosomal dominant	Inconnu
IV	Type (ecchymotique (artériel (de SACK-BARABAS	Hémorragies sévères. Peau très fine. Ruptures (des grosses artères Hyperlaxité articulaire limitée	?	Défaut de synthèse du collagène de type III ?
V	Type lié à l'X	Peau hyperextensible et fragile Hyperlaxité articulaire minime Tendance hémorragique variable. Scoliose importante	Récessif lié au chromosome X	Inconnu
VI	Type oculaire Déficit en lysyl-hydroxylase Maladie du collagène avec déficit en hydroxyllysine	Manifestations cutanées modérées Cécité par décollement de rétine ou rupture oculaire	Autosomal récessif	Déficit en pro-collagène lysyl hydroxylase
VII	Arthrochalasis multiplex congenita Déficit en pro-collagène peptidase	Petite taille Hyperlaxité articulaire sévère avec déformations congénitales Hyperextensibilité cutanée modérée Manifestations hémorragiques modérées	Autosomal récessif	Déficit en pro-collagène peptidase

Formes cliniques d'après MAC KUSICK (1974 - '44)

— CHAPITRE III —

PRESENTATION DE L'OBSERVATION

Monsieur L... Robert.

Il s'agit d'un homme de 26 ans, hospitalisé au service d'urgence de l'Hôpital Bellevue (Saint-Etienne) le 3 avril 1973 pour syndrome douloureux abdominal.

L'histoire médicale de cet enfant de l'assistance publique remonte à 1964 où le patient, alors âgé de 17 ans est envoyé en consultation de chirurgie (Dr CUILLERET) pour des hématomes de la jambe droite et du genou gauche avec température élevée.

L'examen retrouvait alors :

- Une température à 40°.
- Deux hématomes importants de la face antérieure de la jambe droite.
- Au niveau du genou gauche une peau rouge, tendue, avec élévation de la température cutanée et l'existence de 2 bulles contenant un liquide séro-sanglant.
- A l'inspection on remarquait des cicatrices importantes au niveau des jambes. Elles seraient apparues à la suite d'épisodes identiques.
- Les tests sanguins pratiqués montraient un temps de saignement à 4 minutes, un temps de coagulation de 5 minutes, un taux de prothrombine de 65 p. 100.
- Les examens bactériologiques pratiqués sur le liquide de ponction des hématomes étaient négatifs.

A noter enfin une grande difficulté pour ponctionner les veines dures comme celles d'un vieillard.

Le malade est alors muté dans le service de dermatologie du Docteur DUVERNE pour investigations.

A l'examen on est frappé par le nombre important de cicatrices au niveau des genoux et des tibias et par leur aspect lâche, disjoint. La peau à leur niveau est fine, violacée, atrophique et surtout hyperélastique. Elle se laisse distendre trois à quatre fois plus que la normale.

Il existe, d'autre part une hyperlaxité articulaire surtout au niveau des doigts et le malade est capable de mettre ses pieds derrière la tête avec facilité.

Dans les antécédents personnels du malade on retrouve des épisodes fréquents d'hématomes, surtout au niveau des genoux et des jambes entraînant des absences scolaires répétées.

Le reste de l'examen est normal, en particulier on ne note pas d'exostose palpable et pas d'épanchement intra-articulaire. Le développement somatique est normal (taille 1,74 m, poids 54 kg), ainsi que le développement sexuel, alors que les capacités intellectuelles paraissent limitées. Le teint est pâle, les cheveux blonds, mais il n'y a pas d'albinisme.

Devant l'ensemble de ces caractères, le diagnostic de syndrome d'EHLERS-DANLOS est posé.

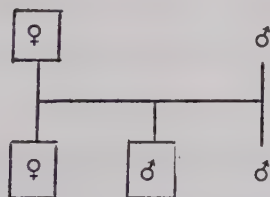
Le bilan pratique montre les résultats suivants :

- Bilan pulmonaire :
 - . auscultation normale,
 - . radiographie pulmonaire normale,
 - . pas de déformation thoracique.
- Bilan cardiaque :
 - . auscultation normale, pouls régulier à 70,
 - . électrocardiogramme normal,
 - . pouls périphériques perçus.
- Bilan sanguin :
 - . numération et formule sanguines normales,
 - . taux de prothrombines à 100 p. 100
 - . électrophorèse des protéines : nette élévation des gamma-globulines à 25,4 p. 100.
- Bilan ophtalmologique :
 - . acuité visuelle et réfraction normales,

- . examen du fond d'oeil normal.
- Bilan rénal :
 - . glycosurie nulle,
 - . albuminurie nulle.
- Bilan endocrinien :
 - . 17 céto-stéroïdes 12 mg/24 heures,
 - . 17 hydroxy-céto-stéroïdes : 3,3 mg/24 heures,
 - . radios de la selle turcique normales.
- Bilan neurologique :
 - . réflexes tendineux normaux,
 - . électroencéphalogramme normal.
- Bilan sérologique normal.
- Biopsie de peau non pratiquée en raison des difficultés de cicatrisation.

Enquête génétique

Elle a été difficile, les parents étant séparés. Les parents étaient en bonne santé et le malade avait un frère de 10 ans et une soeur de 20 ans. La mère et la soeur du sujet présentaient une hyperlaxité articulaire certaine.



On ne retrouve pas de notion de prématurité ni d'incident au cours de la grossesse.

Enfin le malade demande à quitter le service le 4.4.1964.

Le 25.9.1964 le malade revient dans le service pour un furoncle de l'aisselle droite, traité par drainage et pansement.

En décembre 1969 : Nouvelle hospitalisation pour douleurs épigastriques. Ces douleurs n'ont pas de caractères précis et ne s'accompagnent ni de vomissements, ni d'hématémèses, ni de mélaenas. Le transit baryté gastro-duodénal pratiqué est normal et la cause de ces douleurs n'est pas retrouvée.

Le 3 juillet 1973 : le malade, alors âgé de 26 ans, est hospitalisé au pavillon d'urgence de l'Hôpital Bellevue, Service du Pr VIGNON, pour des douleurs épigastriques violentes avec vomissements ayant débuté cinq jours plus tôt. Il n'y a pas d'arrêt des matières et des gaz. Les douleurs débutent 2 à 3 heures après les repas et cèdent à une nouvelle prise alimentaire. Aucune notion de traumatisme n'est retrouvée dans les jours précédents, mais le patient suivait depuis quelques temps un traitement anti-inflammatoire.

A l'interrogatoire, on note que le malade a présenté un pneumothorax spontané au début de l'année.

A l'examen, on trouve une défense abdominale, sans contracture et la matité hépatique est retrouvée normale.

L'auscultation cardiaque et pulmonaire est normale.

La tension artérielle est à 14,5/7,5 et le pouls de 72/minute.

La radiographie pulmonaire est normale : pas d'image de pneumothorax, parenchyme pulmonaire normal, image médiastinale normale.

La radiographie de l'abdomen sans préparation est également normale, il n'existe ni niveau liquide ni pneumopéritoine.

Devant ce tableau clinique la perforation d'ulcère est suspectée, une sonde gastrique est mise en place et le malade est mis en observation.

Le ionogramme sanguin est normal.

L'hématocrite est de 44 p.100.

La calcémie est à 99 mg/l.

L'amylasémie est de 80 unités Somogyi.

La température est de 37°4.

L'électrocardiogramme est normal.

Le 4.7.1973 à 11 heures du matin, la tension artérielle chute à 7 alors qu'elle s'était maintenue jusque là à 14. A signaler que la diu-

rèse était nulle depuis la veille.

Devant un tableau de choc gravissime, avec pouls imprenable et collapsus le malade est transporté d'urgence au bloc opératoire pour intervention (Dr BES).

Dès l'ouverture de la paroi s'exteriorise une hémorragie intrapéritonéale importante et l'aspiration ramène environ 2 litres de sang. On découvre alors :

- Une rupture de l'artère splénique dans une masse coeliaque dont une biopsie est pratiquée.

- Un abcès du foie, de la taille d'une orange, en avant du pédicule hépatique, et qui se rompt à la palpation en laissant s'évacuer un pus granuleux. Après une toilette soigneuse, la ligature de l'artère splénique est réalisée par plusieurs points chromés. La fermeture cutanée est réalisée par un surjet après mise en place d'un drain. L'intervention a duré environ une heure et la tension artérielle est remontée à 12.

Les suites postopératoires ont été simples et la reprise du transit intestinal s'est faite au quatrième jour.

La cicatrisation n'a pas posé de problème particulier, si ce n'est une petite suppuration au niveau de la plaie, rapidement tarie.

Les numération et formule sanguines n'ont pas montré d'anomalie quantitative des plaquettes sanguines, seule une anémie à 3.500.000 ayant été retrouvée en postopératoire immédiat.

Différents tests d'hémostase ont été pratiqués :

- Temps de HOWELL,
- Temps de coagulation,
- Taux de prothrombine,
- Thromboélastogramme,
- Temps de Céphaline-Kaolin,
- Taux de fibrinogène,
- Produits de dégradation du fibrinogène,
- Test de VON KAULA.

Tous ces tests se sont avérés normaux, ou subnormaux.

La biopsie artérielle pratiquée en peropératoire n'a, malheureusement, pas été significative : séreuse massivement infiltrée par du

matériel fibrino-cruorique sans aucune figure tumorale.

Le 13 juillet 1973, le malade quitte le service d'urgence et n'a jamais été revu. Il n'a malheureusement pas été possible de le retrouver pour un nouvel examen.

..

— CHAPITRE IV —

LES COMPLICATIONS VASCULAIRES MAJEURES

La plus grande partie de ces complications surviennent chez des malades appartenant au type artériel du syndrome et leur incidence est très grande dans ce type. Nous allons tout d'abord l'étudier, séparément des autres formes cliniques.

A - LE TYPE ARTERIEL DU SYNDROME D'EHLERS-DANLOS

Il correspond au type IV de la classification de MAC KUSICK. Il est encore appelé type ecchymotique ou syndrome de SACK-BARABAS. En effet c'est en 1936 que SACK (BARABAS, 7) mettait l'accent sur les complications majeures, retrouvées chez une minorité de patients porteurs d'un syndrome d'EHLERS-DANLOS. Ces patients semblaient présenter une forme particulière de ce syndrome que SACK appelait "status dysvascularis". Il notait en particulier :

- la peau transparente,
- l'hypermobilité limitée aux doigts,
- l'extrême tendance aux hémorragies et surtout aux complications vasculaires majeures.

BARABAS, ayant décrit le type artériel, propose d'appeler ce désordre le syndrome de SACK (1968) (7).

BEIGHTON décrit cette forme sous le nom de type ecchymotique.

En 1969, THIVOLET (53) propose de lui donner le nom de syndrome de SACK BARABAS, terme repris par MAC KUSICK en 1972 (43).

Ce type présente des caractères particuliers, non seulement dans les signes cliniques mais surtout dans son pronostic, sombre dans la plupart des cas, à cause des graves complications qui y surviennent.

Pour BARABAS (5) et THIVOLET (53, 54), ce type représente une forme à part du syndrome d'EHLERS-DANLOS. BEIGHTON, par contre, ne le

considère pas comme une entité clinique distincte (25) car toutes les formes du syndrome d'EHLERS-DANLOS ont potentiellement des complications vasculaires.

1°) Les signes cliniques

Pour BEIGHTON, cette forme est facilement reconnaissable. C'est le type le plus rare du syndrome d'EHLERS-DANLOS, environ 5 p. 100 des cas. Mais il est difficile de faire une évaluation exacte de nombreux cas de mort subite par accident vasculaire, non diagnostiqués comme syndrome d'EHLERS-DANLOS pourraient être rattachés à ce type.

a) La peau

Elle est fine et douce au toucher, veloutée, duveteuse, pâle. Elle est parfois si fine que le réseau veineux sous-cutané est très visible et en relief.

Elle donne au sujet une apparence délicate de poupée chinoise : "china doll" (BARABAS, 8).

L'hyperélasticité cutanée peut être absente. Si elle existe elle est de toute façon peu importante et localisée.

La peau est fragile et les éminences osseuses sont couvertes de cicatrices fines, pigmentées, différentes de celles rencontrées dans les formes habituelles du syndrome. Il semble cependant que la cicatrisation soit meilleure que dans les formes habituelles.

Les doigts et la face semblent maigres, car les reliefs osseux se dessinent sous le derme réduit.

b) Les articulations

Dans la plupart des cas l'hyperlaxité articulaire est retrouvée mais elle est modérée et limitée aux doigts.

c) La fragilité vasculaire

C'est le signe cardinal de ce type et il domine toute la scène clinique.

En effet la tendance hémorragique est très marquée. Le moindre traumatisme est responsable d'ecchymoses ou d'hématomes fréquents. La simple flexion-extension d'une articulation pouvant entraîner une hémorragie.

Par contre les tests hématologiques ne mettent pas en évidence de trouble de la coagulation, à part des signes de fragilité capillaire.

La biopsie cutanée sera évitée en raison des complications hémorragiques possibles avec parfois gros problèmes de traitement.

d) Les autres signes

Des troubles squelettiques et en particulier les déformations osseuses sont rares.

Une arachnodactylie a souvent été rencontrée, de même que des doigts palmés.

Des anomalies oculaires sont parfois rencontrées en particulier des sclérotiques bleues.

e) Les complications

Ce sont surtout les complications vasculaires et gastro-intestinales qui sont au premier plan. Elles font toute la gravité de la maladie car si elles sont assez rares dans l'ensemble, c'est dans le type artériel qu'elles sont presque exclusivement retrouvées.

Les complications gastro-intestinales rencontrées sont des hémorragies (hématémèse, mélaenas), des ruptures spontanées des parois du tube digestif (ANDRE, 3 - SCHOOLMAN, 51) siégeant à tous les niveaux : estomac, grêle, côlon. Dans une observation rapportée par MAC KUSICK le malade avait présenté cinq ruptures successives du côlon et cette notion de récurrence est bien connue. On retrouve également des hernies. D'autre part de nombreux auteurs signalent des crises douloureuses abdominales aiguës, semblant pouvoir être rattachées à des hématomes rétro-péritonéaux ou des parois intestinales.

Les complications vasculaires sont des complications graves à type de rupture d'anévrismes, et sont le plus souvent mortelles.

Des complications cardiaques sont aussi retrouvées.

2°) Génétique

Pour la plupart des auteurs, la transmission héréditaire semble identique à celle de la forme habituelle du syndrome d'EHLERS-DANLOS c'est-à-dire qu'elle se ferait selon le mode autosomal dominant à pénétrance variable.

Les enquêtes génétiques retrouvent assez souvent plusieurs membres de la famille porteurs de signes cliniques du syndrome ou ayant présenté des accidents vasculaires graves à type d'hémorragies.

3°) Pathogénie - Etude histologique

Si les troubles de la coagulation quelquefois rencontrés pourraient expliquer les accidents hémorragiques minimes au niveau de la peau, ils sont cependant trop isolés pour expliquer les hémorragies viscérales profondes et a fortiori les ruptures des gros vaisseaux.

Ces complications hémorragiques ne peuvent s'expliquer que par une fragilité extrême de la paroi vasculaire associée à une atrophie du tissu de soutien en rapport avec une anomalie structurale (ANDRE, 3).

La plupart des études histologiques faites dans le cas du type artériel ont montré des anomalies du tissu conjonctif. Ces études ont porté non seulement sur les parois vasculaires, mais aussi sur les viscères et la peau.

D'autre part le problème de savoir si le type artériel faisait bien partie du syndrome d'EHLERS-DANLOS a été posé. Il semble que les anomalies structurales du tissu conjonctif soient retrouvées de façon plus certaine que dans les formes habituelles du syndrome. MAC FARLAND et HALL ont retrouvé, en plus d'un excès de fibres élastiques, un défaut d'anastomose des fibrilles de collagène dans la média des artères et dans la sous-muqueuse du tube digestif. De plus il existe une insuffisance du collagène adventitial et sous-séreux. Celui-ci n'assure plus son rôle de soutien vis-à-vis des gaines vasculaires et des viscères ce qui entraîne distension et rupture des parois hyperélastiques.

Pour MAC KUSICK (44), le défaut résiderait dans une anomalie de la synthèse du collagène vasculaire.

EDWARDS (24) dans le rapport de son cas signale des anomalies du tissu élastique. De plus le collagène apparaît plus résistant à la digestion peptidique que la normale.

Les études en microscopie électronique ont jusqu'à présent été assez rares.

THIVOLET, PERROT et LEUNG (53, 54) rapportent dans leur observation des anomalies ultrastructurales au niveau du collagène. Les fibres collagènes, de diamètre variable, sont souvent dissociées par une substance amorphe plus ou moins granuleuse. L'orientation des faisceaux de collagène est très variable, donnant un aspect enchevêtré et chevelu. Leur aspect est tronçonné avec des segments ne comportant que la paroi. Certaines fibres sont isolées. Le tropocollagène est plus riche autour des fibroblastes et masque leur membrane cytoplasmique. Les fibres collagènes présentent une dégénérescence "pseudo-élastique" et deux aspects sont rencontrés :

- Des fibres élastiques jeunes avec quelques amas denses et plus rarement des fibres collagènes avec les bandes périodiques conservées, accolées aux fibres élastiques.

- Des amas homogènes, à contours réguliers, sans orientation précise, où ne sont retrouvées ni fibres collagènes normales ni microfibrilles. Par contre, des fibres de collagène altérées sont présentes, de densités progressivement décroissantes et de contours progressivement estompés à mesure qu'elles se fusionnent dans la masse granuleuse.

D'autre part, les fibroblastes présentent des signes d'hyperfonctionnement, avec un réticulum endoplasmique très développé, des grains de glycogène et des grains denses de sécrétion en abondance.

Les autres études ultrastructurales, en particulier celles de WECHSLER et FISHER (59), effectuées sur des malades atteints de la forme habituelle du syndrome d'EHLERS-DANLOS, ne montraient pas d'anomalies qualitatives du collagène. Par contre, dans le syndrome de MARFAN, des anomalies majeures du collagène ont été notées (FABRE, 26), comparables à celles retrouvées dans le type artériel : dissolution des faisceaux de collagène enchevêtrés réalisant un aspect "ébouffé", perte de la striation transversale des fibres avec zones de lyse, dégénérescence "pseudo-élastique" du collagène.

Aussi pour THIVOLET les études ultrastructurales incident à rattacher le type artériel au syndrome de MARFAN et non pas au syndrome d'EHLERS-DANLOS. Déjà BARABAS, sur les seules manifestations cliniques en faisait une entité à part et préférait lui donner le nom de syndrome de SACK que celui de type artériel.

GOODMAN (29) à propos d'un cas présenté par un malade porteur d'une anomalie cardiaque met en évidence de grandes similitudes cliniques : hyperextensibilité cutanée, déformations squelettiques, anomalies oculaires, palais ogival, arachnodactylie et rappelle la similitude de transmission génétique dans ces deux syndromes. D'autre part, la grande fréquence des complications vasculaires dans le syndrome de MARFAN et dans le type artériel (alors que ces complications sont beaucoup plus rares dans les autres formes du syndrome d'EHLERS-DANLOS) renforce cette opinion.

Pour GOODMAN, les caractères communs, généraux et cardio-vasculaires, pourraient être le résultat d'un déficit étroitement lié de la synthèse du tissu conjonctif et suggèrent la possibilité d'une relation génétique entre ces deux désordres héréditaires, s'exprimant chacun comme un déficit voisin de la synthèse du tissu conjonctif.

Pour d'autres auteurs par contre (BEIGHTON, 25 - MAC KUSICK, 43) le type artériel semble bien faire partie du syndrome d'EHLERS-DANLOS et ne se distingue des autres formes cliniques que par une fréquence accrue des complications vasculaires graves.

B - LES COMPLICATIONS VASCULAIRES

Les complications vasculaires ont été classées en quatre groupes par BEIGHTON (12), sur une étude comportant 100 malades.

- Formation d'hématomes

Les hématomes spontanés sont souvent rencontrés, nécessitant dans la plupart des cas une exploration, un drainage et des transfusions. 4 patients ont présenté des hématomes profonds nécessitant une aspiration. 28 étaient porteurs d'hématomes superficiels. Ces hématomes apparaissent dans le derme ou entre le derme et les fascia sous-jacents, et ils sont probablement dus à la combinaison de deux facteurs : tendance hémorragique et laxité tissulaire. Les hémorragies apparaissent comme le résultat d'une fragilité des petits vaisseaux et d'une laxité du tissu de soutien telle que la tension tissulaire qui normalement prévient la formation et l'extension de ces hématomes est diminuée.

Etude comparée des caractères cliniques du syndrome de SACK et du syndrome d'EHLERS-DANLOS (d'après BARABAS) (EDWARDS, 24).

	Syndrome de SACK (4 cas)	Syndrome d'EHLERS-DANLOS (27 cas)
Peau	Fine, transparente, non hyperextensible	Hyperextensible
Saignement	Important	Présent
Articulations	Hyperlaxité minime	Hyperlaxité importante en général
Complications vasculaires	Rupture des gros troncs artériels Fistules artério- veineuses traumatiques Faux anévrysmes	Rien
Complications abdominales	Episodes douloureux sévères Perforations intestinales	Rien
Chirurgie	Extrêmement hasardeuse	Difficultés moindres
Pronostic	Tous morts de complica- tion artérielle ou intes- tinale	Pas de complications sérieuses Espérance de vie non affectée

- *Les varices*

30 patients étaient porteurs de varices de degré variable, mais parfois monstrueuses. Elles apparaissent, pour la majorité des cas, dans le type gravis, mais elles ne sont pas rares dans le type artériel (6, 14, 30, 53).

- *Les ruptures artérielles*

- *Les anévrismes et fistules artério-veineuses*

Ces deux derniers groupes représentent les formes majeures des complications par leur évolution le plus souvent mortelle lorsqu'elles se situent au niveau des gros troncs artériels. Elles semblent toucher avec prédilection le type artériel, bien que certains auteurs en aient rapporté chez des malades porteurs du type gravis. Les malformations vasculaires peuvent être mises en évidence par artériographie directe ou par artériographie faite par la méthode de SELDINGER.

1°) Les différents types de complications vasculaires majeures

a) Les ruptures des gros troncs artériels

Elles peuvent être :

- soit spontanées, c'est le cas de notre observation,
- soit post-traumatiques, et dans ce cas un traumatisme minime peut en être la cause. Une rupture de l'artère fémorale a même été décrite lors d'une angiographie (50, 51).

Elles réalisent le plus souvent un accident aigu, mortel spontanément ou après tentative de suture. Les artères habituellement blessées sont :

- l'aorte entraînant habituellement un tableau fatal (6, 51),
- l'artère axillaire (20),
- l'artère splénique (4, 6, notre observation),
- l'artère fémorale (45, 50),
- l'artère poplitée (41),

mais des ruptures d'autres grosses artères ont été décrites :

- artère sous-clavière (21, 41),
- artère iliaque interne (11).

Les ruptures aortiques ne sont pas le résultat d'un anévrisme ou d'une dissection préexistants, ils ne surviennent pas sur une aorte intacte mais sur une aorte congénitalement fine et fragile (BARABAS, 8).

b) Les anévrismes

Il est classique de les rechercher dans la maladie de MARFAN et dans le pseudo-xanthome élastique. Cependant, ils sont fréquents dans le type artériel du syndrome d'EHLERS-DANLOS. Ils siègent le plus souvent au niveau de l'aorte (11, 14, 21, 40). Les anévrismes intra-crâniens (24, 28, 55) sont eux aussi fréquemment rencontrés. Cependant ils peuvent siéger à tous les niveaux. D'autre part, les artériographies pratiquées mettent souvent en évidence la présence d'anévrismes multiples dans différentes régions artérielles. Dans la plupart des cas surviennent des ruptures ou des dissections de ces anévrismes.

c) Les fistules artério-veineuses

C'est une malformation assez souvent rencontrée, en particulier au niveau cérébral (4, 11, 30, 51) et au niveau des gros troncs des membres (40, 53). Les shunts sont responsables de manifestations cliniques importantes ; varices monstrueuses, hémorroïdes, troubles oculaires majeurs. Ils sont d'autre part de traitement difficile et hasardeux, en raison de la fragilité des parois vasculaires.

Ces complications vasculaires, si elles sont rares dans la forme habituelle du syndrome, semblent toujours être présentes dans le type artériel. De plus il est possible que celui-ci ne soit pas toujours diagnostiqué, les morts subites par rupture vasculaire n'étant pas toujours inventoriées.

Les complications artérielles surviennent fréquemment pendant l'adolescence chez les hommes, ceci pour deux raisons semble-t-il :

- les jeux et les sports plus violents,
- la possibilité d'une fragilité tissulaire plus importante à cet âge.

Chez les femmes, elles surviennent en général plus tardivement en particulier lors des grossesses où le risque est particulièrement élevé, en raison d'une plus grande fragilité (8). Cette notion, faisant entrer en jeu un facteur léthal, expliquerait la rareté du type artériel

car les sujets mâles arrivent rarement à l'âge adulte (11).

2°) Histologie

Les anomalies histologiques rencontrées au niveau vasculaire peuvent, dans une certaine mesure, expliquer la genèse des complications rencontrées.

a) Microscopie optique

JANSEN (32) avait insisté sur l'augmentation du nombre des vaisseaux dermiques et notait des artérioles aux parois épaissies. La plupart des biopsies de gros vaisseaux faites lors de complications ont montré des anomalies histologiques des parois vasculaires et du tissu de soutien.

MAC FARLAND (41) décrit une hypoplasie des fibres élastiques de la média avec, en un point une hémorragie disséquante qui clive la média. Le collagène adventitial est absent et le paquet vasculaire se détache très facilement de sa loge. En certains points, la limitante élastique interne est rompue.

L'examen histologique pratiqué par DUPERRAT (23) lors d'une rupture de l'artère pédieuse a mis en évidence une prolifération considérable de l'intima avec turgescence endothéliale et réaction fibreuse importante. La limitante élastique interne est rompue et disloquée, non seulement dans l'artère pédieuse mais aussi dans de nombreuses artérioles cutanées. A certains endroits il ne s'agit que d'une faille avec recroquevillement des deux extrémités, mais parfois, la limitante élastique interne fait défaut sur un segment en arc et seuls quelques tronçons irréguliers, orcéiniphiles, subsistent. Ces failles semblent être à l'origine des phénomènes hémorragiques.

GRAF (30) a retrouvé une fibrose de l'intima de la carotide interne. La limitante interne était incomplète. La média présentait des fenêtres ainsi qu'une diminution de ses fibres élastiques. L'adventice était mince.

Les mêmes altérations ont été retrouvées par RYBKA (50), associées à une déficience du tissu conjonctif de soutien des vaisseaux.

Des lésions au niveau de l'aorte ont été retrouvées par COLON

(14), à l'occasion d'un anévrysme avec, au niveau de la média une raréfaction des cellules musculaires et des fibres élastiques irrégulières et fragmentées. La substance fondamentale semblait remplacée par un tissu fibreux.

Les coupes histologiques effectuées par LYNCH (40) au niveau d'un shunt artério-veineux ont montré les deux vaisseaux fusionnés par un tissu fibreux dense. La prolifération fibroblastique était importante ainsi qu'une infiltration par les polynucléaires neutrophiles et des lymphocytes. La paroi musculaire de l'aorte était désorganisée. La limitante élastique interne était oblitérée et la limitante élastique externe très fine.

Pour MAC KUSICK (43) les altérations des lames élastiques de la média sont responsables des anévrysmes disséquants.

Pour RUBINSTEIN (49) qui a mis en évidence une adventice pauvre et hachée, une solution de continuité de la trame collagène est peut-être à l'origine de ces anévrysmes, la pression sanguine concourant à cette dilatation progressive.

TRIDON (55) rapporte l'examen portant sur une branche de la ménigée moyenne avec des zones où la limitante interne est très fine et d'autres où elle est épaissie, ayant perdu son caractère festonné et obturée par des fibres élastiques parallèles et rectilignes. Les lésions des tuniques artérielles touchent surtout la média avec des fibres élastiques nombreuses, irrégulières et désorganisées. Le collagène adventitial est peu abondant. L'intima est peu altérée. L'origine des anévrysmes a longtemps été rattachée aux brèches de la média au niveau des bifurcations artérielles. En fait ces brèches existent chez des sujets sains, en dehors des bifurcations artérielles et la destruction expérimentale de la média ne détruit pas la résistance de la paroi artérielle. On admet aujourd'hui le rôle déterminant de la limitante élastique interne dans la génèse de ces malformations. En effet l'augmentation de la pression sanguine à l'intérieur d'un vaisseau dont la limitante interne est détruite entraîne rapidement une hernie de l'intima au travers de la média. On sait également que les anévrysmes dits acquis se développent à l'endroit où la limitante élastique interne a été détruite par un processus athéromateux.

Le respect relatif de la limitante interne semble séparer le

syndrome d'EHLERS-DANLOS des autres élastopathies où les lésions artérielles sont beaucoup plus nombreuses. Dans la maladie de GROENBLAD-STRANDBERG, l'intima est épaissie, la limitante élastique interne fragmentée, la média est par endroits fibrosée et nécrosée. Ces altérations expliquant le nombre de complications vasculaires à type d'obturation et d'anévrismes. Dans la maladie de MARFAN la média est très dystrophique, surtout au niveau des gros troncs artériels et contient des cavités kystiques expliquant la grande fréquence des média-nécroses. La fragmentation de la limitante interne et de l'intima favorise les dissections et permet les ectasies artérielles.

b) Microscopie électronique

Nous n'avons pu retrouver d'étude ultrastructurale faite au niveau des vaisseaux, mais il est possible que les anomalies du collagène dermique rencontrées dans le type artériel puissent se retrouver au niveau du collagène vasculaire.

En résumé, les anomalies le plus souvent rencontrées semblent se retrouver au niveau des trois tuniques artérielles :

- la limitante élastique interne est souvent détruite,
- la média est fragmentée,
- l'adventice présente un collagène raréfié.

La finesse des parois artérielles ainsi que leur destruction partielle semblent pouvoir expliquer les accidents vasculaires.

Les lésions histologiques rencontrées, bien que moins intenses, se rapprochent de celles trouvées au niveau des dolichomégartères (46).

C - PROBLEMES THERAPEUTIQUES

1°) Difficultés de traitement des complications vasculaires

Le traitement de ces complications pose dans la plupart des cas de gros problèmes et la chirurgie est souvent hasardeuse.

Cette difficulté est due à la fragilité extrême des parois vasculaires. Celles-ci se déchirent comme du papier buvard mouillé et ceci rend nécessaire une manipulation très prudente des vaisseaux, gêne l'hémostase et peut interdire parfois tout autre geste que la ligature. Les points de suture blessent et coupent les parois, ne tiennent pas, il en va de même pour les pinces hémostatiques qui peuvent parfois provoquer des déchirures s'étendant sur plusieurs centimètres. Il est souvent préférable d'utiliser des clips. D'autre part, en raison de la fragilité généralisée des tissus, la dissection elle-même peut être difficile et des blessures d'artères de voisinage ont été décrites.

Les sutures des brèches vasculaires rencontrées sont la plupart du temps impossibles à réaliser, les tentatives de greffes n'ont pas plus de succès et l'on est réduit à une ligature de l'artère en amont, ce qui peut conduire à une mutilation grave ou mortelle selon l'artère atteinte.

Une simple cure de varices peut être dangereuse et un cas est rapporté où elle fut presque fatale, très hémorragique, ayant nécessité des transfusions massives (8).

La coagulation est difficile et les petits vaisseaux suintent de façon continue. Ceci peut être dû à l'incapacité de la paroi vasculaire à se contracter suffisamment pour assurer les premiers temps de la coagulation (12).

En ce qui concerne les hématomes volumineux, la meilleure thérapeutique semble être la transfusion pour rétablir l'hématocrite et la compression externe avec le repos au lit.

Enfin ces sujets sont souvent porteurs de plusieurs anévrysmes et ne sont pas à l'abri, ultérieurement, d'une nouvelle complication vasculaire qui peut être fatale.

Mêmes les techniques artériographiques peuvent se révéler dangereuses (50, 51), l'introduction d'une sonde pouvant être la source d'une blessure aortique avec complication dramatique. Plusieurs auteurs déconseillent de pratiquer de tels examens au cas où leur intérêt n'est pas prépondérant, en particulier en cas de récurrence.

Il semble difficile de trouver un traitement prophylactique. Il convient d'être très prudent dans toute tentative chirurgicale chez ces malades.

2°) Autres aspects chirurgicaux

La fragilité des parois vasculaires s'associe bien souvent à une fragilité générale, tissulaire et viscérale et les problèmes chirurgicaux se posent sur un plan plus général.

En effet, les sutures cutanées présentent les mêmes difficultés que les sutures vasculaires : la peau se déchire facilement, la dissection peut être difficile et entraîner des hématomes importants gênant une cicatrisation déjà difficile et de mauvaise qualité. Les points devront être larges et laissés en place pendant longtemps. Les cicatrices sont fragiles, surtout dans le type gravis du syndrome. Des éventrations pourront survenir, ainsi que des suppurations favorisées par les hématomes.

Des déchirures spontanées de la peau en regard des hématomes spontanés ont été décrites.

Enfin la mise en route d'un traitement anticoagulant peut être dangereuse.

Les complications gastro-intestinales, souvent associées aux complications vasculaires sont, elles aussi, de traitement difficile du fait de la fragilité des parois du tractus digestif et en raison de la fragilité des vaisseaux. Les suites opératoires sont souvent compliquées par des hémorragies ou des problèmes de cicatrisation.

Le problème hémorragique se retrouve en obstétrique, la césarienne s'imposant chez toute femme porteuse d'un syndrome d'EHLERS-DANLOS (43).

— CHAPITRE V —

REVUE DE LA LITTERATURE

Auteurs	Age Sexe	Type de complications	Antécédents personnels	Enquête génétique	Clinique	Décès
BARABAS 1967 (6)	32 F.	Rupture de l'artère splénique (ligature et splénectomie)	Hématomes spontanés depuis la naissance Douleurs abdomi- nales aiguës avec bilan négatif Hématome inguinal traité par trans- fusion	Mère : décès par rupture aortique Frère : décès par rupture aortique	Peau douce, fine et fragile Aspect de "poupée chinoise" Cicatrices fines sur les genoux Hyperlaxité articu- laire limitée aux doigts Hyperélasticité cutanée absente Varices membres inférieurs (type artériel)	Non
BARABAS 1967 (6)	30 F.	Rupture spontanée de l'aorte abdomi- nale au niveau des artères rénales	Nombreux hématomes depuis l'enfance, traités par trans- fusion Fistule artério- veineuse poplitée G	R.A.S.	Peau fine et douce, légèrement hyper- extensible Aspect de "poupée chinoise" Cicatrices fines Varices (type artériel)	Oui
BEIGHTON 1968 (11)	37 F.	Rupture de l'ar- tère iliaque interne	Fistule carotico- caverneuse opérée, suivie d'une liga- ture de la carotide interne pour récidive Hystérectomie d'hémostase après césarienne Tendance aux ecchy- moses spontanées	R.A.S.	Stature fine Peau fine et fragile non hyperextensible mais assez lâche Hyperlaxité articu- laire modérée (type artériel)	Oui Avant l'inter- vention

Auteurs	Age Sexe	Type de complications	Antécédents personnels	Enquête génétiqque	Clinique	Décès
BEIGHTON 1968 (11)	29 M.	Dissection de l'aorte ascendante lors d'une dépres- sionisation d'air (coma pendant trois jours)	Prématurité Déchirures cuta- nées post-trauma- tiques fréquentes Luxation récidiv- ante de l'épaule	Fille : prématurée et même signes cliniques	Stature mince Hyperélasticité cutanée Varices Pieds plats (type gravis)	Non
BEIGHTON 1968 (11)	36 M.	Rupture artérielle spontanée au niveau de la cuisse (traitée par transfusion)	Prématurité Entorses à répé- tition Déchirures cuta- nées fréquentes Ecchymoses	R.A.S.	Hyperlaxité arti- culaire Hyperélasticité cutanée Cyphoscoliose Stature mince (type gravis)	Non
BERTHOUX 1975 (14)	27 M.	Anévrysme fissuré de l'aorte sous rénale, traité par résection, et mise en place d'une prothèse	Protéinurie Hématurie Insuffisance rénale organique	Mère : tendance hémorragique	Peau fine, légère- ment extensible Pseudo-tumeurs molluscoïdes Déficit de l'adhé- sivité plaquettaire (type artériel)	Non
DALES 1970 (20)	15 M.	Rupture de l'ar- tère axillaire G Traitée par liga- ture (suture impossible)	Hématomes et saignements divers fréquents Douleurs abdomi- nales	R.A.S.	Peau douce et duve- teuse, modérément extensible, fragile Cicatrices fines Hyperlaxité articu- laire modérée	Non

Auteurs	Age Sexe	Type de complications	Antécédents personnels	Enquête génétique	Clinique	Décès
DALTON 1974 (21)	25 M.	Rupture spontanée de l'artère et de la veine sous- clavière D, trai- tée par ligature et mise en place d'un by-pass entre aorte et artère humérale Suivie d'un ané- vrisme disséquant de l'aorte décou- vert à l'autopsie (11e jour post- opératoire)	Ecchymoses fréquentes		Fragilité tissulaire Hyperextensibilité cutanée minime Hypermobilité des doigts (type artériel)	Oui
EDWARDS 1969 (24) BRODRIBB 1970 (16)	28 M.	Anévrisme de l'artère verté- brale traité par ligature et clip	Tendance hémorra- gique Hématomes du creux poplité	Fille : prématurée Hyperextensibilité des doigts	Peau fine et douce, légèrement hyper- élastique Hyperextensibilité des mains Cicatrices fines, pigmentées sclérotiques bleues	Non
FRANÇOIS 1955 (28)	52 M.	Anévrisme cortico-caverneux	Tendance aux héma- tomes Luxations récidiv- antes	R.A.S.	Peau fine et élas- tique Cicatrices atroph. Hyperlaxité articu- laire Signe du lacet +	Non

Auteurs	Age Sexe	Type de complications	Antécédents personnels	Enquête génétique	Clinique	Décès
GRAF 1965 (30)	24 F.	Fistule carotico- caverneuse gauche, traitee par liga- ture de la caro- tide au cou	Tendance hémorra- gique marquée : • ménorragies, • hémorragies digestives • hémorragies du post-partum	Cinq membres de la famille, dont sa fille, porteurs de signes du syn- drome d'EHLERS- DANLOS	Peau fine, trans- parente, hyper- élastique Hyperlaxité des doigts Cicatrices nom- breuses Ecchymoses	Oui 2 ans plus tard, d'hémorragie généralisée après énucléation de l'oeil gauche
GRAF 1965 (30) BANNERMAN et GRAF 1967 (4)	37 F.	Rupture d'un anévrisme de l'artère splé- nique	Hématomes fré- quents Douleurs angi- neuses Anévrisme de l'artère radiale gauche Anévrisme de l'artère tibiale • postérieure G • antérieure D Fistule carotico- caverneuse trai- tée par ligature de la carotide primitive	1 frère : fistule carotico-caverneuse	Peau fine, non hyperextensible Varices	Oui
LYNCH 1965 (40)	14 M.	Fistule artério- veineuse cave inf. (tentative de greffe sans succès ligature des vais- seaux fémoraux G) suivie d'une rup- ture d'anévrisme de l'aorte thora- cique	Hernie inguinale droite Tendance hémorra- gique au moindre traumatisme	Père) signes du 3 frères) syndrome 1 soeur) d'EHLERS- DANLOS	Peau fine, fragile et hyperélastique Hypermobilité articulaire	Oui Autopsie : • plaie de l'aorte au niveau dia- phragmatique • fistule artério- veineuse artère et veine iliaques gauches

Auteurs	Age Sexe	Type de complications	Antécédents personnels	Enquête génétique	Clinique	Décès
MAC FARLAND et FULLER 1964 (41)	12 M.	Rupture de l'artère poplitée droite	Plaies nombreuses Luxations récidivantes 2 hématomes du creux poplité G	1 soeur, 1 frère : Hyperextensibilité cutanée Hyperlaxité articulaire	Peau fragile, douce, hyperextensible Cicatrices papyracées	Oui Avant l'intervention
MAC FARLAND et FULLER 1964 (41)	17 M.	Rupture de l'artère sous-clavière droite	Tendance hémorragique Souffle systolique au foyer aortique	R.A.S.	Peau fragile Hyperlaxité articulaire Arachnodactylie Cicatrices fines et larges	Oui Avant l'intervention
MAC KUSICK 1966 (43)	24 M.	Dissection de l'artère rénale droite	Hémorragies et hématomes fréquents Nombreuses fractures		Arachnodactylie petite taille Fragilité tissulaire (type artériel)	Oui
MAC KUSICK 1966 (43)	14 M.	Anévrysme disséquant de l'aorte de sa sortie du péricarde à la bifurcation iliaque	Cinq perforations spontanées du côlon Deux occlusions partielles		Plaies fréquentes cicatrices apparemment normales (type artériel)	Oui
MAC KUSICK 1966 (43)	15 M.	Rupture artérielle d'origine non retrouvée, après chute à l'école (dissection de l'aorte probable)	Douleurs de la hanche droite	Mère : morte à 22 ans d'une hémorragie interne	Cicatrices nombreuses Caractères classiques du type artériel	Oui

Auteurs	Age Sexe	Type de complications	Antécédents personnels	Enquête génétiq ue	Clinique	Décès
MAC KUSICK 1972 (43)	51 M.	Dissection de l'aorte ascendante diagnostiquée par aortographie Non opérée	Hernies inguinales et ombilicale	1 fille : Hyper- extensibilité Hyperlaxité 1 soeur : morte d'un anévrysme disséquant de l'aorte Mère : morte, peut- être d'un anévrysme disséquant (soeur et mère : mêmes troubles cutanés et arti- culaires)	Hyperélasticité cutanée Luxations des genoux (type artériel)	Non
MORIES 1960 (45)	15 M.	Rupture de l'artère fémorale après chute de bicyclette			Hyperlaxité des doigts Cicatrices fines sur les rotules	Oui
RUBINSTEIN et COHEN 1969 (49)	47 F.	Anévrysme de la carotide interne gauche (jonction communicante postérieure)	Tendance aux saignements Hypertension artérielle	Père, 1 frère : Hyperextensibilité cutanée, cicatrices nombreuses 1 enfant : mort d'éviscération 1 enfant : mort de malformations cardiaques	Peau douce, duve- teuse et hyper- extensible Cicatrices fines Diverticules duodénaux	Oui Après ligature au cou de la carotide
RYBKA et O'HARA 1967 (50)	37 M.	Plaie de l'artère fémorale droite à la suite d'une aortographie (traitée par suture)	Plaies béantes à la suite de trau- matismes minimes Cure de hernie inguinale gauche compiquée d'hé- morragies (→liga- ture de l'artère et veine fémorale gauches)	Mère, ses 4 enfants Même profil cli- nique	Peau hyperélastique Hypermobilité des doigts Nodules sous- cutanés Varices	Non

Auteurs	Age Sexe	Type de complications	Antécédents personnels	Enquête génétique	Clinique	Décès
SCHOOLMAN 1966 (51)	39 F.	Rupture de l'aorte ascendante lors d'une artériogra- phie pour fistule carotico- caverneuse	Tendance aux héma- tomes Rupture spontanée du sigmoïde Déchirure péri- néale à l'accou- chement	Mère morte d'un accident vascu- laire cérébral à 33 ans 1 frère mort d'une perforation intes- tinale 1 soeur : déchir- ure périnéale	Peau fine et hyperextensible	Oui
THIVOLET et PERROT 1969 (53, 54)	52 M.	Shunt artério- veineux (artère iliaque primitive droite et veine cave inférieure) découvert par aortographie pour prolapsus hémorroïdaire	Hémorragies diges- tives sévères Hématomes impor- tants, après : .résection de varices .biopsie .cure de hernie inguinale Sciatalgies, lombalgies	Mère : Infarctus myocar- de Hernie diaphragma- tique Varices Hémorroïdes Père : Angor	Hyperlaxité articu- laire limitée Hyperextensibilité cutanée Arachnodactylie Dolichosténomélie Palais ogival Dilatation cardiaque Cicatrices fines et atrophiques Pseudotumeurs mol- luscoïdes (type artériel)	Non
TRIDON 1969 (55)	47 F.	Anévrysme de l'artère sylvienne droite, traitée par ligature du sac anévrysmal	Déchirure péri- néale au ler accouchement Nombreuses plaies lors de trauma- tismes minimes	18 membres de la famille porteurs d'un syndrome d'EHLERS-DANLOS dont 6 ont eu des hémorragies ménin- gées gravissimes Consanguinité retrouvée 2 fois	Cyphoscoliose Hyperélasticité cutanée Hyperlaxité articu- laire Cicatrices fines et atrophiques	Non

— CHAPITRE VI —

D I S C U S S I O N

- *Les complications vasculaires se retrouvent-elles seulement dans le type artériel du syndrome d'EHLERS-DANLOS ?*

Le cas que nous rapportons dans notre observation semble pouvoir être rattaché à ce type :

- . l'hyperélasticité cutanée n'est notée qu'au niveau des cicatrices atrophiques violacées,
- . le sujet a présenté depuis son enfance une tendance hémorragique très marquée, les hématomes sont retrouvés à de nombreuses reprises dans les antécédents,
- . il a présenté une complication vasculaire sévère avec rupture de l'artère splénique,
- . on retrouve dans les antécédents des épisodes douloureux abdominaux, notés par de nombreux auteurs,
- . seule, l'hyperlaxité ligamentaire semble plus importante qu'elle ne l'est habituellement.

Mais dans 25 cas retrouvés dans la littérature, si la plupart rentrent dans le cadre du type artériel, 2 sont rattachés de façon certaine au type gravis par BEIGHTON (11).

Pour ce même auteur, tout sujet porteur d'un syndrome d'EHLERS-DANLOS est susceptible de faire des complications hémorragiques. Il semble cependant que les complications vasculaires majeures se retrouvent presque exclusivement dans le type artériel.

- *Cette forme clinique, très rare, doit-elle être à rattacher au syndrome d'EHLERS-DANLOS ?*

La fréquence des complications vasculaires la rapproche beaucoup plus du syndrome de MARFAN, ainsi que d'autres manifestations cliniques,

de même que les études ultra-structurales.

Il est possible que les deux dystrophies du tissu conjonctif soient voisines génétiquement, ou même plus qu'elles aient des liens communs. La transmission héréditaire est en tout cas semblable.

La multiplication des études ultrastructurales, et la découverte du déficit biochimique de base pourrait permettre de trancher la question.

Quoiqu'il en soit, les complications vasculaires majeures dominent la scène clinique par leur gravité et paradoxalement par leur rareté.

La mortalité est importante puisque, sur 26 cas (25 retrouvés dans la littérature et notre observation), on dénombre 14 décès, soit plus de la moitié.

D'autre part, nous ne savons pas si les sujets ayant eu une évolution favorable n'ont pas, depuis, présenté une nouvelle complication. Les récurrences ne sont en effet pas rares.

- Une prophylaxie peut-elle être instaurée ?

La découverte de certains symptômes cliniques, en particulier les hémorragies fréquentes et importantes, les épisodes douloureux abdominaux pourraient faire entreprendre des examens endoscopiques à la recherche d'une malformation vasculaire. Mais le danger des explorations telles que les artériographies, et les difficultés chirurgicales rencontrées posent un grave problème.

D'autre part, le syndrome d'EHLERS-DANLOS peut rester longtemps méconnu, et très souvent le diagnostic n'est fait qu'à l'occasion d'une complication grave.

Il semble cependant important de diagnostiquer le syndrome d'EHLERS-DANLOS, sa forme artérielle en particulier, cela dans l'intérêt du malade et de sa famille.

— CONCLUSIONS —

Le syndrome d'EHLERS-DANLOS est une dystrophie héréditaire du tissu conjonctif. Il a d'abord été décrit à l'occasion d'atteintes cutanées et articulaires. La séméiologie s'est ensuite enrichie de manifestations touchant l'ensemble de l'organisme, et témoignant de l'altération de tout le tissu conjonctif.

L'hérédité du syndrome est, dans la plupart des cas, autosomale dominante à pénétrance variable, mais il existe une forme liée au sexe, et une autre, autosomale récessive, pour laquelle il a été mis en évidence un déficit enzymatique de la synthèse du collagène.

Le syndrome d'EHLERS-DANLOS est hétérogène, et l'on peut actuellement le subdiviser en sept types distincts cliniquement.

Des complications graves, rares, souvent mortelles, peuvent survenir. Il s'agit en particulier des complications vasculaires à type de rupture des gros troncs artériels.

Les complications vasculaires surviennent essentiellement dans le type "artériel" du syndrome dit de SACK-BARABAS, et à un degré moindre, dans le type "gravis". Leur traitement chirurgical est particulièrement difficile en raison de la fragilité des parois vasculaires et du tissu de soutien.

L'objet de ce travail a été de rapporter un cas de rupture spontanée de l'artère splénique, chez un homme porteur d'un syndrome d'EHLERS-DANLOS. Ce malade présentait un tableau clinique évoquant celui du type artériel, avec en particulier une tendance extrême aux ecchymoses et aux hématomes depuis l'enfance. L'enquête génétique, malheureusement difficile, a pu cependant mettre en évidence une hérédité non liée au sexe (la mère et une soeur du sujet présentent des signes du syndrome d'EHLERS-DANLOS. L'évolution de ce cas a été favorable, l'intervention chirurgicale ayant permis la guérison.

Cependant, la revue de la littérature nous donne une idée plus sombre du pronostic, la plupart des cas rapportés ayant été mortels, soit spontanément, soit au cours du traitement chirurgical, soit à la suite de nouvelles ruptures vasculaires.

La rareté de tels accidents ne doit pas faire oublier leur gravité, et c'est dire l'importance de la recherche du type clinique qui permet d'apprécier les risques encourus par le malade et par sa descendance.

Vu, le Directeur de
l'U.E.R. Sud-Ouest :

Pr J.M. ROBERT

Le Président de la Thèse :

Pr THIVOLET

Vu et Permis d'Imprimer,
LYON, le 10 décembre 1976

Le Président de l'Université Claude Bernard,
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,
D. GERMAIN

— BIBLIOGRAPHIE —

1. ACHTEN G., LEDOUX-CORBUSIER M., SCHANDEVYL W.
Déficiência totale en alpha-1-antitrypsine chez un malade atteint d'un syndrome d'Ehlers-Danlos.
Ann. Dermatol. Syphiligr., 103, 403-411, 1976.
2. ALT J., GROPPÉ J.M., OBERLING F., LAVAL
Syndrome d'Ehlers-Danlos.
Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr., 68, 318, 1961.
3. ANDRE R., DUHAMEL G., VERGOZ D., LAVALLEE R.
Incidences hémorragiques et viscérales de la maladie d'Ehlers-Danlos.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris, 116, 971-976, 1965.
4. BANNERMAN R.M., GRAF C.J., UPSON J.F.
Ehlers-Danlos syndrome.
Brit. Med. J., 3, 558-559, 1967.
5. BARABAS A.P.
Ehlers-Danlos syndrome : associated with prematurity and premature rupture of foetal membranes ; possible increase in incidence.
Brit. Med. J., 2, 682-684, 1966.
6. BARABAS A.P.
Heterogeneity of the Ehlers-Danlos syndrome : description of three clinical types and an hypothesis to explain the basic defect(s).
Brit. Med. J., 2, 612-613, 1967.
7. BARABAS A.P.
Types of Ehlers-Danlos syndrome.
Brit. Med. J., 5, 253, 1968.

8. BARABAS A.P.
Vascular complications in the Ehlers-Danlos syndrome with special reference to the "arterial type" or Sack's syndrome.
J. Cardiovasc. Surg., 13, 160-167, 1972.
9. BEIGHTON P.
Gastro-intestinal bleeding in the Ehlers-Danlos syndrome.
Brit. Med. J., 1, 315, 1968.
10. BEIGHTON P.
X linked inheritance in the Ehlers-Danlos syndrome.
Brit. Med. J., 3, 409-411, 1968.
11. BEIGHTON P.
Lethal complications of the Ehlers-Danlos syndrome.
Brit. Med. J., 3, 656-659.
12. BEIGHTON P., HORAN F.T.
Surgical aspects of the Ehlers-Danlos syndrome.
A survey of 100 cases.
Brit. J. Surg., 56, 255-259, 1969.
13. BEIGHTON P., PRICE A., LORD J., DICKSON E.
Variants of the Ehlers-Danlos syndrome.
Clinical, biochemical, haematological and chromosomal features of 100 patients.
Ann. Rheum. Dis., 28, 228-245, 1969.
14. BERTHOUX F., PAUCHARD Ph., CLAUDY A., COLON S., RIFFAT G., TRAEGER J.
Syndrome d'Ehlers-Danlos de type artériel (syndrome de Sack-Barabas) et atteinte rénale précoce.
Lyon med., 234, 737-742, 1975.
15. BOPP P., KASSEM H., BUSSAT P., GREDER, DUCHOSAL
Cardio-vascular aspect of the Ehlers-Danlos syndrome. Report of a case with pulmonary artery bifidity and aortic arc anomaly.
Circulation, 32, 602-607, 1965.
16. BRODRIBB A.
Vertebral anevrysm in a case of Ehlers-Danlos syndrome.
Brit. J. Surg., 57, 148-150, 1970.

17. CARTER P., WALFORD R.
Serum elastase inhibitors levels in Ehlers-Danlos syndrome.
Ann. Rheum. Dis., 22, 198, 1963.
18. CHERIF CHEIKH J.L.
Le syndrome d'Ehlers-Danlos, à propos de 4 cas.
Thèse PARIS, 1967.
19. COLBACK M.G., DUSART D., HIRSCH F.
La maladie d'Ehlers-Danlos.
Press. Med., 72, 1575-1578, 1964.
20. DALES H.C., O'NEILL J.J.
Management of arterial complications in a case of the arterial type of Ehlers-Danlos syndrome.
Brit. J. Surg., 57, 476-477, 1970.
21. DALTON M.L., BRICKER D.L., NANNINI L.
Spontaneous rupture of the subclavian artery and innominate vein.
Arch. Surg., 109, 552-554, 1974.
22. DAY H.J., ZARAFONETIS J.D.
Coagulation studies in four patients with Ehlers-Danlos syndrome.
Amer. J. Med. Sci., 242, 565, 1961.
23. DUPERRAT B., VANBREMEERSCH F., MASCARO J.M.
Le syndrome d'Ehlers-Danlos (cutis hyperelastica).
Maladie du tissu élastique cutané.
XIIe Congrès Ass. Dermatol. Syphil. Lang. Franç. Paris Ed. Masson, 115-165, 1965.
24. EDWARDS A.
Ehlers-Danlos syndrome with vertebral artery anevrysm.
Proc. Roy. Soc. med., 62, 14-15, 1969.
25. ELKINGTON S.G., BEIGHTON P.
Ehlers-Danlos syndrome.
Brit. Med. J., 3, 843, 1967.
26. FABRE M., DURET J., BROUSTET A., BOUISSOU M.
Ultrastructure du derme dans le syndrome de Marfan.
Presse Med., 76, 419-422, 1968.

27. FANTL P., MOMIS K.N., SAWERS R.I.
Repair of cardiac defect in patient with Ehlers-Danlos syndrome and deficiency of Hageman factor.
Brit. Med. J., 1, 1202-1204, 1961.
28. FRANÇOIS P., WOILLET M., WARROT-MAILLET P.
Maladie d'Ehlers-Danlos avec anévrisme artério-veineux intra-crânien.
Bull. Soc. ophtal., 4, 392-395, 1955.
29. GOODMAN R.M., WOOLEY C.F., FRAIZIER R.L., COUAULT L.
Ehlers-Danlos syndrome occurring together with the Marfan syndrome.
N. Engl. J. Med., 273, 514-519, 1965.
30. GRAF C.J.
Spontaneous carotid cavernous fistula. Ehlers-Danlos syndrome and related conditions.
Arch. Neurol., 13, 662-672, 1965.
31. GRAHAM R., BEIGHTON P.
Physical properties of the skin in the Ehlers-Danlos syndrome.
Ann. Rheum. Dis., 28, 246-251, 1969.
32. JANSSEN L.
Structure of connective tissue, explanation of symptoms of Ehlers-Danlos syndrome.
Dermatologica, 110, 108-120, 1955.
33. KANOF A.
Ehlers-Danlos syndrome.
Report of a case with suggestion of a possible causal mechanism.
Amer. J. dis. Child., 83, 197-202, 1952.
34. KASHIWAGI H., RIDDLE J.M., ABRAHAM J.P., BOYFRAME
Functionnal and ultrastructural abnormalities of platelets in Ehlers-Danlos syndrome.
Ann. Med. intern., 63, 249-254, 1965.
35. LAMY M., FREZAL J., JOS J.
La maladie d'Ehlers-Danlos.
Cah. Rev. Med. F., 619-626, 1963.

36. LAPAYOWKER M.S.
Cutis hyperelastica. Ehlers-Danlos Syndrome.
Amer. J. Roentgenol., 84, 189-198, 1960.
37. LE BRAS M., BARABE P., BERTRAND E.
Manifestations cardio-vasculaires au cours des dystrophies systématisées du tissu élastique.
Conc. Méd., 43, 6263-6283, 1973.
38. LICHTENSTEIN J.R., MARTIN G.R., KOHN L.D., BYERS P.H., MAC KUSICK V.A.
Defect in conversion of Procollagen to Collagen in a form of Ehlers-Danlos syndrome.
Science, 18, 298-300, 1973.
39. LISKER R., NOGUERON H., SANCHEZ-MEDAL L.
Plasma thromboplastin component deficiency in the Ehlers-Danlos syndrome.
Ann. Med. intern., 53, 388-395, 1960.
40. LYNCH H.T., ARTHUR L., LARSEN R., WILSON C.L., MAGNUSON
Ehlers-Danlos syndrome and congenital arterio-venous fistulae.
A clinico-pathologic study of a family.
J. Amer. Med. Ass., 194, 1011-1014, 1965.
41. MAC FARLAND W., FULLER D.E.
Mortality in Ehlers-Danlos syndrome due spontaneous rupture of large arteries.
N. Engl. J. Med., 271, 1309-1310, 1964.
42. MAC KUSICK V.A.
A general view of cardio-vascular disease.
Circulation, 30, 326-357, 1964.
43. MAC KUSICK V.A.
Heritable disorder of connective tissue.
4e ed. St Louis CV Mosby Co, 292-371, 1972.
44. MAC KISUCK V.A.
Multiple forms of the Ehlers-Danlos syndrome.
Arch. Surg., 109, 475-476, 1974.

45. MORIES A.

Ehlers-Danlos syndrome with a report of a fatal case.
 Scot. med. J., 5, 269-272, 1960.

46. PELISSIER Ph.

Les dolicho-méga-artères des membres inférieurs (à propos de 28 observations.
 Thèse LYON, 1974.

47. PINNELL S.R., KRANE S.M., KENZORA J.E., GLIMCHER M.J.

A heritable disorder of connective tissue.
 Hydroxylysine. Deficient Collagen Disease.
 New Engl. J. Med., 286, 1013-1020, 1972.

48. ROBITAILLE G.A.

Ehlers-Danlos syndrome and recurrent hemoptysis.
 Ann. Med. intern., 61, 716-721, 1964.

49. RUBINSTEIN M.K., COHEN N.H.

Ehlers-Danlos syndrome associated with multiple intra-cranial anevrysms.
 Neurology, 14, 125-132, 1964.

50. RYBKA F.J., O'HARA E.T.

Surgical significance of the Ehlers-Danlos syndrome.
 Amer. J. Surg., 113, 431-434, 1967.

51. SCHOOLMAN A., KEPES J.J.

Bilateral spontaneous carotid cavernous fistulae in Ehlers-Danlos syndrome. Case report.
 J. Neurosurg., 26, 82-86, 1967.

52. SMITH J.

The Dermal elastoses.
 Arch. Dermatol., 88, 385-392, 1963.

53. THIVOLET J., PERROT H., LEUNG T.K., CLAUDY A.

Dysplasie mésenchymateuse complexe : type artériel de l'Ehlers-Danlos, syndrome de Sack-Barabas ?
 Discussion clinique et ultrastructurale.
 Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr., 76, 817-821, 1969.

54. THIVOLET J., PERROT H., LEUNG T.K.

Le type artériel de la maladie d'Ehlers-Danlos (syndrome de Sack-Barabas) doit-il être rattaché à la maladie de Marfan ?

Lyon Med., 223, 749-758, 1970.

55. TRIDON P., RENARD M., PICARD L., WEBER M., ANDRE J.M.

Malformation vasculaire cérébrale et Ehlers-Danlos : forme familiale avec anévrysmes sylvien.

Rev. Neurol., 121, 615-621, 1969.

56. TUCKER D.H., MILLER D.E., JACOBY W.J.

Ehlers-Danlos syndrome with a sinus of Valsalva anevrysm and aortic insufficiency simulating rheumatic heart disease.

Amer. J. Med., 35, 715-720, 1963.

57. VAUDELIN C.

A propos d'un cas de syndrome d'Ehlers-Danlos associé à une scoliose sévère, traitée par redressement partiel et arthrodèse.

Thèse LYON, 1963.

58. WALLACH E.A., BURKHART E.F.

Ehlers-Danlos syndrome associated with the tetralogie of Fallot.

Arch. Dermatol. Syphiligr., 61, 750-752, 1950.

59. WECHSLER H., FISHER E.R.

Ehlers-Danlos syndrome : pathologic, histochemical and electro-microscopic observations.

Arch. Pathol., 77, 613-619, 1964.

